

Prävalenz und klinischer Verlauf von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen von 1993 bis 2009 im Spiegel veränderter Therapie-Algorithmen

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

An der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Laura-Marie Gaertner

geboren am 02.03.1984 in München

angefertigt an der:

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, plastische Operationen des Universitätsklinikums Leipzig

Betreuer:

Prof. Dr. med. A. Dietz

Dr. med. A. Boehm

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:

21.06.2016

Für meine Eltern

BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
TABELLENVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. EINLEITUNG	1
1.1 ÜBERSICHT ÜBER DIE ARBEIT	1
1.1.1 MUNDHÖHLE	2
1.1.2 OROPHARYNX	2
1.2 EPIDEMIOLOGIE UND KLINISCHE EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE ENTSTEHUNG UND PROGNOSE VON KOPF-HALSTUMOREN	3
1.2.1 VERTEILUNG	3
1.2.2 EXOGENE RISIKOFAKTOREN	4
1.2.3 RISIKOFAKTOR HPV FÜR OROPHARYNXKARZINOME	7
1.2.4 RISIKOFAKTOR P53/ TP53, EGFR	9
1.2.5 ANDERE RISIKOFAKTOREN	10
1.3 CONDEMNED MUCOSA SYNDROME, ZWEITTUMORE	11
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 ANATOMISCHE STRUKTUREN	13
2.2 LYMPHKNOTENSTATIONEN	14
2.3 DIAGNOSTIK (KLINISCHE UNTERSUCHUNG, PANENDOSKOPIE ETC.)	14
2.3.1 KLINISCHES STAGING	16
2.3.2 STADIENEINTEILUNG	19
2.3.3 GRADING	20
2.3.4 R-KLASSIFIKATION, INVASIVITÄT	20
2.4 THERAPIELEITLINIEN	21
2.4.1 MUNDHÖHLENKARZINOM	21
2.4.2 OROPHARYNXKARZINOM	22
2.4.3 NEUE CHIRURGISCHE THERAPIEANSÄTZE	23
2.4.4 AUSRÄUMUNG DER HALSLYMPHKNOTEN	23
2.4.2 RADIO- UND CHEMOTHERAPIE	26
2.4.3 ADJUVANTE THERAPIE	27
2.4.3 PRÄVENTION UND BEHANDLUNG STRAHLENBEDINGTER BEGLEITERSCHEINUNGEN	27
2.4.4 TARGETED THERAPIE	28
3 ZIEL DER ARBEIT	30
3.1 KLINISCHES KREBSREGISTER	30
3.2 AUFARBEITUNG DER AKTEN	31
3.3 DATENBANK	32
4 ERGEBNISSE	33
4.1 PATIENTENKOLLEKTIV	33
4.2 ALTERSENTWICKLUNG	34
4.3 TUMORSTADIEN BEI DIAGNOSESTELLUNG	39
4.4 ÜBERLEBENSANALYSE	41
4.5 EINFLUSS VON NOXEN AUF DIE ENTSTEHUNG EINES REZIDIVS	45

4.6 ÜBERLEBEN NACH LOKALISATION	46
4.7 ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER PRIMÄRTHERAPIE	47
4.7.1 MUNDHÖHLE	49
4.7.2 OROPHARYNX	52
4.6 ÄNDERUNG DER THERAPIEREGIME	56
4.6.1 MUNDHÖHLE	56
4.6.2 OROPHARYNX	60
4.7 ÜBERLEBEN NACH DIAGNOSEZEITRAUM	64
4.7.1 MUNDHÖHLE	65
4.7.2 OROPHARYNX	67
 5 DISKUSSION.....	 70
5.1 INZIDENZENTWICKLUNG	70
5.2 ALTERSENTWICKLUNG.....	71
5.3 GESCHLECHTSVERTEILUNG	72
5.4 DIAGNOSTIK	72
5.5 PROGNOSE IM SPIEGEL DER UNTERSCHIEDLICHEN THERAPIEN IM ZEITLICHEN VERLAUF	73
5.5.1 MUNDHÖHLE.....	75
5.5.2 OROPHARYNX	76
5.6 THERAPIEOPTIONEN	77
5.6.1 OPERATIVE THERAPIEANSÄTZE	77
5.6.2 NECK DISSECTION	78
5.6.3 MULTIMODALE THERAPIE	80
5.7 RISIKOFAKTOR HPV FÜR OROPHARYNXKARZINOME	82
 6 ZUSAMMENFASSUNG	 84
 7 LITERATURVERZEICHNIS	 86
 ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT	 115
 LEBENS LAUF	 116
 DANKSAGUNG.....	 117

BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG

Laura-Marie Gaertner

Medizinische Fakultät der Universität Leipzig, Dissertation

Thema:

Prävalenz und klinischer Verlauf von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen von 1993 bis 2009 im Spiegel veränderter Therapie-Algorithmen

Die Arbeit umfasst 128 Seiten und enthält 47 Abbildungen, 8 Tabellen sowie 193 Literaturstellen.

Referat:

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie bezüglich Inzidenz und Therapie von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen, welche in dem Zeitraum von 1993 bis 2009 in der HNO-Klinik der Universität Leipzig als „High Volume Center“ behandelt wurden, mit besonderem Augenmerk auf die Stadien III-IV nach AJCC.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Anstieg der Erstdiagnosen in den Jahren 1986 bis 2011	S. 33
Abb. 2: Entwicklung Anzahl der Erstdiagnosen pro Jahr in Abhängigkeit des Geschlechts	S. 34
Abb. 3 und Abb. 4: Altersentwicklung bei Erstdiagnose	S. 35
Abb. 5: Diagnose im Verlauf nach Gruppenbildung im Rahmen unterschiedlicher Therapieregime	S. 36
Abb. 6, 7, 8: Entwicklung des Alters bei Diagnosestellung Rezidiv	S. 37-38
Abb. 9 und Abb. 10: UICC/AJCC-Stadium bei Diagnosestellung	S. 39
Abb. 11: Verteilung UICC/AJCC-Stadien je Geschlecht	S. 40
Abb.12: Alter in Abhängigkeit vom UICC/AJCC-Stadium	S. 40
Abb. 13: Gesamtüberleben	S. 41
Abb. 14: Überleben nach Geschlecht	S. 42
Abb. 15: Überleben nach cT-Stadium	S. 42
Abb. 16: Überleben nach cN-Status	S. 43
Abb.17: Überleben nach cM-Stadium	S. 44
Abb. 18: Überleben nach UICC/AJCC-Stadium	S. 44
Abb. 19: Überleben nach Tumor-Lokalisation	S. 47
Abb. 20: Überleben Stadium I Mundhöhlenkarzinom	S. 49
Abb. 21: Überleben Stadium II Mundhöhlenkarzinom	S. 50
Abb. 22: Überleben Stadium III Mundhöhle	S. 50
Abb. 23: Überleben Stadium IV Mundhöhlenkarzinom	S. 51
Abb. 24: Überleben Stadium I Oropharynxkarzinom	S. 52
Abb. 25: Überleben Stadium II Oropharynxkarzinom	S. 53
Abb. 26: Überleben Stadium III Oropharynxkarzinom	S. 54
Abb. 27: Überleben Stadium IV Oropharynxkarzinom	S. 55
Abb. 28: Primärtherapie Mundhöhlenkarzinom nach Diagnosezeitraum	S. 56
Abb. 29: Primärtherapie Mundhöhlenkarzinom Stadium I	S. 58
Abb. 30: Primärtherapie Mundhöhlenkarzinom Stadium II	S. 58
Abb. 31: Primärtherapie Mundhöhlenkarzinom Stadium III	S. 59
Abb. 32: Primärtherapie Mundhöhlenkarzinom Stadium IV	S. 59

Abb. 33: Primärtherapie Oropharynxkarzinom nach Diagnosezeitraum	S. 60
Abb. 34: Primärtherapie Oropharynxkarzinom Stadium I	S. 62
Abb. 35: Primärtherapie Oropharynxkarzinom Stadium II	S. 62
Abb. 36: Primärtherapie Oropharynxkarzinom Stadium III	S. 63
Abb. 37: Primärtherapie Oropharynxkarzinom Stadium IV	S. 63
Abb. 38: Überleben Mundhöhlenkarzinom nach Diagnosezeitraum	S. 64
Abb. 39: Überleben Oropharynxkarzinom nach Diagnosezeitraum	S. 64
Abb. 40: Überleben Mundhöhlenkarzinom Stadium I nach Diagnosezeitraum	S. 65
Abb. 41: Überleben Mundhöhlenkarzinom Stadium II nach Diagnosezeitraum	S. 65
Abb. 42: Überleben Mundhöhlenkarzinom Stadium III nach Diagnosezeitraum	S. 66
Abb. 43: Überleben Mundhöhlenkarzinom Stadium IV nach Diagnosezeitraum	S. 66
Abb. 44: Überleben Oropharynxkarzinom Stadium I nach Diagnosezeitraum	S. 67
Abb. 45: Überleben Oropharynxkarzinom Stadium II nach Diagnosezeitraum	S. 67
Abb. 46: Überleben Oropharynxkarzinom Stadium III nach Diagnosezeitraum	S. 68
Abb. 47: Überleben Oropharynxkarzinom Stadium IV nach Diagnosezeitraum	S. 69

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Tumorstadien TNM nach UICC/AJCC	S. 16-18
Tab. 2: Tumorstadien nach UICC/AJCC	S. 19
Tab. 3: Grading nach UICC/AJCC	S. 20
Tab. 4: R-Klassifikation nach UICC/AJCC	S. 20
Tab. 5: Differenzierung der Neck Dissection	S. 25
Tab. 6: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von Alkoholkonsum	S. 45
Tab. 7: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von Nikotinkonsum	S. 46
Tab. 8: Zuordnung zu Primärtherapie	S. 48

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ADH	Alkoholdehydrogenase
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
c	clinical (klinisch)
CT	Computertomographie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ECS	extra capsular spread
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen- Emissionstomographie
G	Grading
g	Gramm
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
gGT	gamma-Glutamyl-Transferase
GKR	Gemeinsames Krebsregister
Gl.	Glandula
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
Gy	Gray
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma (Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich)
HPV	Humane Papilloma Viren
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IGRT	Image-guided radiotherapy
IMRT	Intensity-modulated radiotherapy
is	in situ
JÜR	Jahresüberlebensrate
KI	Konfidenzintervall
L	Lymphgefäßinvasion
M	Metastase
M.	Musculus
MCV	mean corpuscular volume
MEOS	Mikrosomales Ethanol oxidierendes System
MRT	Magnetresonanztomographie
N	node (Lymphknoten)
N.	Nervus
ND	Neck Dissection
OP	Operation
PAH	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
Pn	Perineuralscheideninvasion
PY	Pack Years = Zigarettenjahre, 1 PY entspricht 20 Zigaretten pro Jahr und Tag
R	Residualtumor
r	Rezidiv
RCT	(kombinierte) Radiochemotherapie
RKI	Robert Koch Institut
RR	relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SENT	Sentinel European Node Trial
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T	Tumor
TGF	transforming growth factor
TLM	transorale Lasermikrochirurgie
TORS	transoral robotic surgery
TOUSS	transoral ultrasonic surgery

UICC	Union internationale contre le cancer
USA	United States of America
V	Veneninvasion
V.	Vena
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

1. EINLEITUNG

1.1 Übersicht über die Arbeit

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie bezüglich Inzidenz und Therapie von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen, welche in dem Zeitraum von 1993 bis 2009 in der HNO-Klinik der Universität Leipzig als „High Volume Center“ behandelt wurden, mit besonderem Augenmerk auf die Stadien III-IV nach AJCC. In unserer Studie konnten wir eine Zunahme der an der Universität in Leipzig registrierten Patienten mit Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen über die Jahre 1993 bis 2009 verzeichnen.

Männer waren mehr als fünfmal so häufig betroffen wie Frauen. Diese Verteilung hielt sich über den Beobachtungszeitraum konstant. Bei den weiblichen Patientinnen wurden im Durchschnitt niedrigere Tumorstadien bei Erstdiagnose festgestellt. Frauen hatten insgesamt eine höhere 5-Jahresüberlebensrate.

Die Stadienverteilung nach AJCC bei Erstdiagnose eines Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinoms blieb über die Jahre hinweg annähernd gleich. Es wurden meist hohe Stadien festgestellt (62,7% Stadium IV).

Das mittlere Erkrankungsalter von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen sank über den Beobachtungszeitraum. Das Alter bei Rezidivmanifestation blieb allerdings über die Jahre gleich und lag unter dem durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnosestellung.

Über die Jahre fanden wir in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv der Universitätsklinik Leipzig eine stetige Verbesserung der mittleren Überlebensraten. In zeitlicher Assoziation zu dieser Entwicklung fand eine Änderung der Therapiemodalitäten insbesondere mit Einführung der systemischen Chemotherapie ab ca. 2004 in Richtung einer zunehmenden multimodalen Therapie statt.

1.1.1 Mundhöhle

Die meisten Patienten in unserem Kollektiv mit Mundhöhlenkarzinomen erhielten eine operative Therapie ggf. mit adjuvanter Therapie. Im Stadium I nach AJCC erhielten immer mehr Patienten eine operative Monotherapie. Im Stadium II-III erhielten die meisten Patienten eine multimodale Therapie.

Es zeigt sich über die Jahre ein Rückgang der kombiniert-operativen und adjuvanten Therapieansätze in den großen Stadien III-IV zu Gunsten einer primären Radio- und Radiochemotherapie in den neueren Zeiträumen. Die alleinige Bestrahlung kommt in der Neuzeit nur noch im Stadium IV von Mundhöhlenkarzinomen zum Einsatz.

Betrachtet man die Überlebenskurven von Mundhöhlenkarzinomen im Stadium III und IV, so findet man einen tendenziellen Überlebensvorteil der Patienten im Diagnosezeitraum 2005-2009, gegenüber den Patienten in den vorherigen Zeiträumen.

1.1.2 Oropharynx

Bei der Therapie von Oropharynxkarzinomen findet man einen Anstieg der operativen Monotherapie im Stadium I. Annähernd alle Patienten im Stadium I-II erhielten einen operativen Therapieansatz, ggf. gefolgt von einer adjuvanten Therapie. Im Stadium III findet sich eine Zunahme der multimodalen kombiniert-operativen und radio(-chemo)therapeutischen Behandlung. Im Stadium IV kam immer häufiger die primäre Radiochemotherapie zum Einsatz.

Bei der Analyse der Überlebensraten von Tumoren des Oropharynx im Stadium III zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Diagnosezeitraum 2005-2009 gegenüber dem Diagnosezeitraum 1993-1998. Tumoren des Oropharynx im Stadium IV, die im Zeitraum von 2005 bis 2009 diagnostiziert wurden, zeigen signifikant bessere Überlebensraten verglichen mit Tumoren aus den früheren Zeiträumen.

Es konnte ein Vorteil im Gesamtüberleben bei Oropharynxkarzinomen nach einer kombiniert-operativen Therapie mit adjuvanter Radiochemotherapie gegenüber allen anderen Therapieformen gezeigt werden. Insbesondere im Stadium IV nach AJCC zeigte sich ebenfalls ein Vorteil der kombinierten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie.

1.2 Epidemiologie und klinische Einflussfaktoren auf die Entstehung und Prognose von Kopf-Halstumoren

1.2.1 Verteilung

Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereiches sind maligne Erkrankungen multifaktorieller Genese. Sie werden bedingt durch endogene Faktoren wie Alter, Geschlecht und genetische Voraussetzungen^{1, 2}, sowie durch exogene Noxen wie Tabak, Nikotin, Asbeststäube und viele andere.

Daraus resultiert eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Erkrankung in den verschiedenen sozioökonomischen Klassen aufgrund der unterschiedlichen Lebensweisen und den dadurch bedingten Risikofaktoren. Somit haben Menschen mit niedrigem sozioökonomischen Status und niedrigem Einkommen ein erhöhtes relatives Risiko, an einem Oropharynxkarzinom zu erkranken^{3, 4}. Wynder et al. ermittelten 1972, dass lediglich 8,5% der Patienten mit Kopf- und Halskarzinomen einen College-Graduate-Abschluss erreichten⁵. Ähnliches finden auch Maier et al. in ihren epidemiologischen Studien in Heidelberg⁶.

Mit 635 000 Neuerkrankungen und 350 000 Todesfällen im Jahr 2008 standen Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region weltweit an 7. Stelle aller Krebsneuerkrankungen⁷. Laut einer gemeinsamen Veröffentlichung des Robert Koch Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (GEKID) nimmt die Erkrankungsrate an Krebs der Mundhöhle und des Rachens seit dem Jahr 2000 zu⁸. Die Zahl der neuerkrankten Männer im Jahr 2004 lag in Deutschland bei ca. 7 600, hingegen bei den Frauen nur bei ca. 2 800. Außerdem standen diese Krebsformen mit einem Anteil von 3,3% an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland bei Männern an 5.

Stelle, bei Frauen mit 1,4% an 15. Stelle. Die Zahl der Todesfälle lag 2004 bei Männern bei 3 450 pro Jahr in Deutschland und entsprach einem Anteil von 3,1% an allen Krebssterbefällen. Unter Frauen gab es nur 994 Todesfälle im Jahr 2004 aufgrund eines Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinoms, was einen Anteil von 1,0% an den gesamten Krebssterbefällen ausmachte. Aus diesen Tatsachen ergeben sich die höchsten Erkrankungsraten für Männer der Altersgruppen von 55 bis 65. Die relativen 5-Jahresüberlebensraten bei Zusammenbetrachtung der Lokalisationen der Mundhöhle und des Oropharynx betragen für Männer in Deutschland 47% und für Frauen 55%. Dieser Unterschied ergibt sich aus dem meist niedrigeren Stadium und der günstigeren Lebensbedingungen bei Diagnosestellung des Tumors bei Frauen^{9 10}.

1.2.2 Exogene Risikofaktoren

Durch viele Studien wurde bereits belegt, dass der Konsum von Tabak und Alkohol mit dem Entstehen von Karzinomen des Rachenbereiches zusammenhängt. Durch Alkohol bedingte Veränderungen in der Zellmembran wird die Aufnahme von Prokarzinogenen und Karzinogenen erleichtert¹¹. Alkohol hingegen gilt selbst nicht als Karzinogen sondern als Co-Karzinogen¹².

Alkohol wird im Stoffwechsel durch Oxidation zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut. Im ersten Schritt wird Ethylalkohol zu Acetaldehyd oxidiert. Dafür sind drei Enzymsysteme verantwortlich: die Alkoholdehydrogenase (ADH), das Cytochrom P450 2E1 Enzymsystem (früher als mikrosomales Ethanol oxidierende System MEOS bekannt) und die Katalase. Im zweiten Schritt wird nun Acetaldehyd zu Essigsäure oxidiert. Diese wird letztlich zu Kohlendioxid und Wasser metabolisiert. Die genaue pathologische Wirkungsweise ist noch nicht vollends bekannt, dennoch geht man von einem toxischen Effekt von Acetaldehyd durch die Bindung an Proteine und dem Polymorphismus von Genen, welche für den Ethanolmetabolismus, den Folsäuremetabolismus und die DNA-Reparaturmechanismen zuständig sind,

aus¹³⁻¹⁵. Neueste Studien zeigen, dass Genvarianten, welche für die Expression der Alkohol-metabolisierenden Enzyme ADH 1B und ADH 7 zuständig sind, voneinander unabhängig signifikant protektiv gegenüber Karzinomen des Aerodigestivtraktes wirken. Es ist bekannt, dass Menschen mit ADH 1B Alkohol bis zu 100-mal schneller metabolisieren können^{16, 17}. Ferner enthalten verschiedene Nahrungsmittel und Tabak karzinogene Substanzen wie Nitrosamine und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH)¹⁸.

Schon 1957 fanden Wynder et al. heraus, dass ein Zusammenhang zwischen Nikotin und dem Auftreten von Tumoren besteht. Allerdings unterschieden sie genauer zwischen den Konsumformen und kamen zu dem Ergebnis, dass Raucher von Zigarren und Pfeifen ein höheres Risiko besaßen, an einem Karzinom der Mundhöhle zu erkranken, als Zigarettensraucher. Vermutlich liegt die Ursache darin, dass der Rauch von Zigarren und Pfeifen nicht inhaliert sondern länger im Mund behalten wird. Hingegen war das relative Risiko (RR) beim Kauen von Tabak im Gegensatz zum Rauchen nur leicht erhöht. Diese Tatsache wurde später auch von Brugere et al. belegt. Des Weiteren behaupteten Wynder et al., dass der Konsum von Alkohol die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms, nicht aber eines Lippenkarzinoms begünstigt^{19, 20}.

Maier, Dietz et al. führten 1992 als erste deutsche Wissenschaftler in ihrer Heidelberger Studie eine Fall-Kontrollstudie durch, in welcher sie das RR an einer Neoplasie der Kopf- und Halsregion zu erkranken in Assoziation mit dem Konsum von Tabak und Alkohol untersuchten. Die Ergebnisse dieser Studie lieferten erstmals eine Basis für die Definition von Risikogruppen für Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich in einer deutschen Population. Außerdem zeigte sich, dass die Hauptrisikofaktoren Nikotin und Alkohol im Sinne einer Dosis-/Wirkungsbeziehung das Risiko an einem Karzinom des Kopf- und Halsbereiches zu erkranken unabhängig voneinander erhöhen. In Kombination der beiden Faktoren kommt es zu einem multiplikativen Risikoanstieg. In ihren Untersuchungen fanden sie heraus, dass nur 4,5% der Patienten mit Kopf- und Halstumoren nie geraucht

hatten, im Gegensatz zu 29,5% der entsprechenden Kontrollgruppe ohne Tumor. In der Gruppe der Tumorpatienten entsprach der durchschnittliche lebenslange Tabakkonsum 43,2 +/- 27,9 Jahrespackchen (Pack Years = PY); in der Kontrollgruppe hingegen lag der Konsum bei 20,1 +/- 26,7 PY. Tabak und Alkohol stellen also wichtige Risikofaktoren dar. Sie erhöhen die Wahrscheinlichkeit an einem Tumor der Kopf- und Halsregion zu erkranken in Dosisabhängigkeit. So erhöht sich das Risiko, an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken, bei einem Tabakkonsum von 35 bis 49 PY auf das 9,5 fache. Für starke Raucher (über 60 PY, Alkoholkonsum adjustiert) steigt das RR für ein Mundhöhlenkarzinom um das 77 fache²¹.

Muscat et al. untersuchten geschlechtliche Unterschiede des Risikofaktors Nikotin und stellten fest, dass sich das RR an oralen Karzinomen zu erkranken bei Frauen mit steigender Nikotinzufuhr linear mehr erhöht als bei Männern²².

Maier et al. untersuchten in ihrer Fall-Kontrollstudie auch die zugeführte Menge Alkohol in den unterschiedlichen Gruppen. In beiden Gruppen gaben ca. 88% an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren. Der entscheidende Unterschied lag allerdings in der durchschnittlich zugeführten Alkoholmenge. Diese entsprach 69,2 +/- 58,1g/Tag in der Patientengruppe und nur 29,8 +/- 27,5g/Tag in der Kontrollgruppe. Den höchsten Konsum fand man bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen (80,5 +/- 79,2g/Tag). Die Dosisabhängigkeit zeigte sich in einem 21-fachen Anstieg des RR für starke Trinker (> 100g/Tag). Bei einer täglichen Alkoholaufnahme von 75g bis 100g fanden Maier et al. ein RR von 14,9 an einem Mundhöhlenkarzinom, 12,5 an einem Rachenkarzinom und 15,7 an einem Larynxkarzinom zu erkranken⁶.

Hashibe et al. untersuchten Patienten mit nur einem der beiden Risikofaktoren Nikotin oder Alkohol. Auch sie kamen zu dem Ergebnis dass beide Stoffe unabhängig voneinander kanzerogen wirken, gemeinsam allerdings als Risikofaktoren multipliziert werden müssen, da es durch den kombinierten Alkohol- und Tabakkonsum zu synergistischen Effekten kommt²³. Diese Daten wurden in vielen anderen Studien bestätigt^{20, 21, 24}.

1.2.3 Risikofaktor HPV für Oropharynxkarzinome

Der Anstieg der Inzidenz von Oropharynxkarzinomen, insbesondere bei jüngeren Patienten, trug zur Diskussion bei, den Einfluss neuer Risikofaktoren für HNSCC zu untersuchen²⁵⁻³⁰. So stieg die Inzidenz von Oropharynxkarzinomen bei jungen Erwachsenen in Schweden (20-39 Jahre) in den Jahren 1960-1994 bei Männern von 0,06 bis auf 0,32 und bei Frauen von 0,03 bis auf 0,19 Neuerkrankungen pro Jahr gerechnet auf 100 000 Personen. Die relativen Überlebensraten waren allerdings signifikant besser für junge Erwachsene verglichen mit älteren Patienten³¹.

Neben dem generellen Anstieg der Inzidenz von Zungenkarzinomen von 0,15/100 000 in den Jahren 1970-1994 bis auf 0,47/100 000 Personen pro Jahr in den Jahren 2005-2007 fand man in Schweden auch einen Anstieg der Prävalenz von Humanen Papillomaviren (HPV) bei Zungengrundkarzinomen von 58% in den Jahren 1998-2001 bis auf 84% in den Jahren 2004-2007²⁸. HPV-Infektionen sind also nicht nur Ursache von Neoplasien der Cervix Uteri, sondern auch von Kopf- und Halstumoren. Vor allem Oropharynxkarzinome sind mit dieser Viruserkrankung vergesellschaftet. HPV werden meist sexuell übertragen und weisen verschiedene Subtypen unterschiedlichen Risikogrades auf. Zu den „high risk“- Typen zählen demnach vor allem HPV 16 und 18³². Nach zahlreichen molekularbiologischen Studien^{27, 33-36} wurde die Infektion mit high-risk-HPV inzwischen von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als eigenständiger Risikofaktor anerkannt³⁷.

In Gewebe von Oropharynxkarzinomen wurde zunächst häufig DNA von HPV 16 nachgewiesen. Eine große Fall-Kontrollstudie zeigte 2007 den epidemiologischen Beweis für einen Zusammenhang: D'Souza et al. untersuchten 100 Patienten mit Oropharynxkarzinom und 200 Kontrollpersonen. Hierbei fanden sie heraus, dass Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern und Personen mit häufigem Oralsex ein signifikant erhöhtes Risiko für Oropharynxkarzinome besitzen. Dieser Schluss wurde durch den Nachweis der HP-Viren untermauert. Oropharynxkarzinome waren signifikant assoziiert mit hauptsächlich HPV 16 aber auch anderen

HPV-Subtypen und dem HPV 16 L1 Kapselprotein. Diese Zusammenhänge bestanden unabhängig von Alkohol- und Tabakkonsum^{38 39}. Auch Gillison et al. untersuchten über Jahre den Zusammenhang zwischen HPV und oropharyngealen Neoplasien. 2000 fanden sie heraus, dass eine niedrige Tumordifferenzierung und die oropharyngeale Lokalisation mit höherer Wahrscheinlichkeit mit einer HPV- Infektion einhergingen.

Verglichen mit HPV-negativen Oropharynxkarzinomen, traten HPV-positive Karzinome weniger häufig bei moderaten bis starken Trinkern und Rauchern auf, sie hatten eine typische basaloide Morphologie, zeigten seltener p53 Mutationen und verbesserten das krankheitsspezifische Überleben. Nach Adjustierung der Faktoren Lymphknotenbefall, starker Alkoholkonsum und einem Lebensalter von über 60 Jahren verringerte sich das Sterberisiko aller Patienten mit HPV-positiven Tumoren um 59% verglichen mit den HPV-negativen Patienten³⁴. Die Ergebnisse dieser Studie wurden einige Jahre später noch einmal aufgegriffen und es wurde wiederum auf die ausgeprägte Untergruppe der durch HPV verursachten Oropharynxkarzinome, im Besonderen der Tonsillenkzinome, hingewiesen. Gillison et al. waren bereits 2000 der Meinung, dass der ultimative Beweis eines Zusammenhangs durch präventive und therapeutische Impfung erbracht werden könnte und in diesem Bereich auch weiter geforscht werden müsse. 2008 stellten sie fest, dass ca. 90% aller durch HPV verursachten Karzinome mit HPV 16 assoziiert waren und somit eine Prävention durch eine Impfung auch für Männer sinnvoll wäre. Diese Erkenntnis eröffnete neue Möglichkeiten einer primären Prävention von oralen Karzinomen⁴⁰.

Auch andere Forscher kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Dahlstrand et al. beschrieben, dass in ca. der Hälfte aller Oropharynxkarzinome HP-Viren gefunden werden können. In Biopsien des Zungengrundes fanden Attner et al. sogar in 78% HPV-DNA. Ang und Harris fanden insgesamt 68% HPV-positive Tumoren des Oropharynx. In allen Studien kam man zu dem Ergebnis, dass HPV-positive Patienten mit HNSCC ein besseres klinisches Outcome besaßen als HPV-negative Patienten, weshalb der Tumor-HPV-Status als starker und unabhängiger prognostischer Faktor gewertet werden

kann. HPV-positive Tumoren zeigten beispielsweise bessere Ansprechraten auf Cisplatin⁴¹. Weiterhin wurde beschrieben, dass sich eine höhere Viruslast vorteilhaft auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirkte. Dies wurde allerdings nicht auf ein besseres Ansprechen auf radiologische Therapien oder auf die vorhandenen chromosomalen Unterschiede zurückgeführt, sondern eher mit einer aktiven antiviralen Immunantwort in Verbindung gebracht. Dies ließe sich auch mit der These vereinbaren, dass Patienten mit einem geschwächten Immunsystem häufiger von Oropharynxkarzinomen betroffen waren^{37, 42, 43}. Ebenso charakteristisch war das jüngere mittlere Erkrankungsalter bei HPV-positiven Patienten, im Vergleich zu Patienten mit HNSCC bei klassischer Risikoanamnese^{25, 44, 45}. Außerdem waren HPV-positive Karzinome meist schlechter differenziert³⁵, zeigten aber weniger Mutationen im p53-Gen^{34, 46, 47}. Es fand sich eine Unterexpression des Retinoblastomproteins und eine so starke Überexpression von p16, einem Bestandteil des Retinoblastomsignaltransduktionsweges, sodass dies bereits als Marker für die Infektion mit high-risk-HPV vorgeschlagen wurde^{33, 35, 45, 48}.

1.2.4 Risikofaktor p53/ TP53, EGFR

Die Karzinogenese von Kopf- und Halstumoren ist bedingt durch eine Dysregulation der zellulären Proliferation, Differenzierung und des zellulären Todes. Die drei Hauptrisikofaktoren Alkohol, Nikotin und HPV greifen in genau diese Mechanismen der Zellerneuerung, den p53-Signalweg, durch Chemokarzinogenese (Schäden an der DNA des *TP53*- Gens) ein⁴⁹.

Schon 1979 entdeckten Wissenschaftler das Tumorsuppressorgen *TP53*. Der Zellzyklus besteht aus vielen Einzelschritten, welche durch verschiedene Faktoren positiv oder negativ beeinflusst werden können. Hauptregulator ist das Protein p53, welches den Zellzyklus stoppt, um Reparaturen an der DNA zulassen zu können bzw. Apoptose einzuleiten. Kommt es zu Mutationen oder Inaktivierung dieses Proteins die zu einem Funktionsverlust führen, ist weder ein Anhalten des Zellzyklus zur Reparatur, noch die Einleitung der Apoptose möglich. Die Zellen beginnen sich auch mit Schäden in der DNA

unkontrolliert zu teilen und es können Tumore entstehen. Darum wird das Protein auch als „Wächter des Genoms“ bezeichnet⁵⁰⁻⁵².

Auch bei Oropharynxkarzinomen fand man eine starke Überexpression von p53, im Besonderen bei Tumoren mit rapider Tumorzell-Proliferation⁵³. Durch Studien stellte man fest, dass Patienten mit erhöhtem p53 eine signifikant schlechtere Prognose mit einer höheren Sterbewahrscheinlichkeit besitzen. Man erhoffte sich das Protein als Prognosefaktor nutzen zu können⁵⁴. Dies wurde über Jahre kontrovers diskutiert. Obwohl Patienten mit einer Überexpression an p53 ein scheinbar schlechteres Outcome aufzeigten, schien p53-Expression keinen unabhängigen Vorhersagewert für diese Krankheit darzustellen⁵⁵. Einen wichtigen negativen Prognosefaktor, insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorstadien, stellte die Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktors EGFR dar, welche man bei bis zu 90% der HNSCC feststellen konnte⁵⁶⁻⁵⁸. Neuere Studien zeigten Unterschiede im mittleren Überleben in Abhängigkeit der EGFR-Polymorphismen und diskutierten EGFR-R497K Polymorphismus als möglichen Prognosefaktor in der palliativen Cetuximab-Therapie. Ein EGFR-R497K-Polymorphismus war insgesamt mit einer kürzeren Gesamtüberlebenszeit verbunden, wobei diese durch eine Therapie mit Cetuximab positiv beeinflusst werden konnte^{59, 60}.

1.2.5 Andere Risikofaktoren

Neben den oben genannten Hauptrisiken gibt es noch weitere Faktoren, welche die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) begünstigen. So haben Verwandte ersten Grades von Patienten mit HNSCC ein erhöhtes RR für Kopf-Hals-Tumore. Ebenso besteht ein bis zu 700-fach erhöhtes Risiko für Menschen mit Fanconi-Anämie an einem HNSCC zu erkranken^{61, 62}. Auch das Kauen von Betelnuss^{57, 63} sowie mangelnde Mundhygiene^{64, 65} sind nachweislich mit einem erhöhten Karzinomrisiko assoziiert. Ferner bleibt zu erwähnen, dass Pharynxkarzinome mit der beruflichen Exposition von Schadstoffen wie Asbest, Lösungsmittel, Kohleprodukten, Schweißdämpfen, Holzstaub, Zement und vielen anderen assoziiert sind^{14, 66}.

1.3 Condemned Mucosa Syndrome, Zweittumore

Davon ausgehend, dass die meisten Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes durch den langjährigen Konsum von Alkohol und Tabak und/oder eine HPV-assoziierte Karzinogenese verursacht werden, ist es naheliegend, dass die Schleimhaut nicht nur an einer Stelle sondern allgemein geschädigt wird und dass in der Umgebung oder auch zu einem späteren Zeitpunkt weitere Tumore entstehen können^{67, 68}.

Bereits 1953 beschreiben Slaughter et al. eine Feldkanzerisierung. In ihren Studien fanden sie bei 11,2% der Patienten multiple unabhängige Tumore und des Weiteren abnormales hyperplastisches Gewebe in der Umgebung des Primärtumors. Diese multizentrischen Ursprungslokalisationen betrachteten sie als wichtigen Risikofaktor für das Entstehen von Rezidiven und Zweittumoren. Als klinische Konsequenz bezeichneten Slaughter et al. den ersten Tumor als so genannten Index tumor⁶⁹. 1999 veröffentlichten Leon et al. eine Studie, in welcher sie feststellten, dass ca. 16% ihrer Patienten ein Zweitkarzinom entwickelten, was einer jährlichen Inzidenz von 4% entsprach. Meist befanden sich diese Zweittumore im Kopf- und Halsbereich (40%), in der Lunge (31%) und im Ösophagus (9%). Außerdem fanden sich bei Tumoren des Oropharynx und der Mundhöhle Zweittumore meist ebenfalls in Oropharynx und Mundhöhle⁷⁰.

Entdeckt man einen Zweittumor zum gleichen Zeitpunkt wie den Index tumor so spricht man von einem simultanen Tumor. Wird der Zweittumor innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnosestellung entdeckt so spricht man von einem synchronen, bei noch später entdeckten Zweittumoren von metachronen Zweittumoren^{70, 71}. Zusätzlich kann zwischen echten Zweitkarzinomen und sogenannten „Second Field Karzinomen“ unterschieden werden, welchen ein gemeinsamer klonaler Ursprung durch molekularbiologische Methoden nachgewiesen werden kann⁷². Die Häufigkeit von Zweittumoren bei HNSCC liegt bei ca. 10% und variiert in der Literatur⁷³, wobei die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Zweittumors bei der Lokalisation des Indexkarzinoms im Oropharynx und bei fortgeführtem

Alkohol- und Tabakkonsum höher ist und sich die Prognose signifikant verschlechtert^{70, 74-76}. Zusätzlich konnte ein Zusammenhang zwischen einer p53-Überexpression mit dem Auftreten von Zweittumoren gefunden werden⁷⁷.

Chuang et al. untersuchten in mehreren Ländern fast 100 000 Patienten mit Kopf- und Halstumoren und ihr Risiko an einem Zweitkarzinom zu erkranken. Es ergab sich ein kumulatives Risiko von 36% in den folgenden 20 Jahren nach Diagnosestellung erneut zu erkranken. Auch in dieser Studie fand man heraus, dass sich Zweittumore eines Kopf- und Halskarzinoms meist ebenfalls in dieser Region bildeten. Diese Ergebnisse bestätigten, dass das Gewebe durch die Effekte von Tabak und Alkohol im Allgemeinen geschädigt wird¹⁶.

2**MATERIAL UND METHODEN****2.1 Anatomische Strukturen**

Als Pharynx bezeichnet man den muskulären Atem- und Speiseweg, welcher sich von der Schädelbasis bis zu Ösophagus und Trachea erstreckt und durch die dachziegelartig gelagerten Mm. constrictores pharyngis gebildet wird, in welche der M. stylopharyngeus und der M. palatopharyngeus inseriert.

Der Pharynx wird motorisch im oberen Anteil besonders durch die Fasern des N. glossopharyngeus und weiter kaudal des N. vagus innerviert. Die sensible Innervation erfolgt zusätzlich durch den N. maxillaris, einem Ast des N. Trigeminus. Man unterscheidet drei Abschnitte: der Epipharynx bzw. Nasopharynx bildet den oberen Abschnitt bis etwa auf Höhe des Velum palatini. Der Mesopharynx, auch Oropharynx genannt, erstreckt sich vom Unterrand der Choanen bis zur Epiglottis. Die dorsale Begrenzung bilden der zweite und der dritte Halswirbel, die ventrale Begrenzung der Zungengrund und der Isthmus faucium, wobei der Waldeyer'sche Rachenring, der Zungengrund und die Valleculae epiglotticae anatomisch eingebunden sind. Lateral wird der Oropharynx durch die Gaumenbögen begrenzt, welche durch den M. palatoglossus und den M. palatopharyngeus gebildet werden. Zusätzlich besteht das Gerüst des Weichgaumens aus dem M. levator veli palatini, dem M. tensor veli palatini und dem M. uvulae. Die Blutversorgung erfolgt über Äste der A. carotis externa. Der venöse Abfluss erfolgt über den Plexus pharyngeus in die V. jugularis interna. Der Lymphabfluss im Oropharynx drainiert hauptsächlich in die Level II-IV. Der Hypopharynx erstreckt sich oberhalb und dorsal des Larynx bis zum Oberrand des Cartilago cricoidea, wo er in den Ösophagus übergeht^{78, 79}.

2.2 Lymphknotenstationen

Laut dem Committee für Neck Dissection Classification der „American Head and Neck Society“ unterteilt man die Halslymphknoten in verschiedene Level:

- Submentale Gruppe (Level IA)
- Submandibuläre Gruppe (Level IB)
- Kraniojuguläre Gruppe (Level II; unterteilt durch den schräg verlaufenden N. accessorius in oberhalb IIA und unterhalb IIB)
- Mediojuguläre Gruppe (Level III)
- Kaudojuguläre Gruppe (Level IV)
- Gruppe des hinteren Dreiecks (Level V; unterteilt durch eine horizontal verlaufende, gedachte Linie auf Höhe des Ringknorpels in oberhalb VA und unterhalb VB)
- Gruppe des vorderen Kompartiments (Level VI)

Von der Klassifikation sind nicht erfasst u. A.

- Retroauriculäre Lymphknoten
- Subokzipitale Lymphknoten
- Parotideale Lymphknoten
- Retropharyngeale Lymphknoten⁸⁰

2.3 Diagnostik

(Klinische Untersuchung, Panendoskopie etc.)

Die diagnostischen Maßnahmen bei dem Verdacht eines Malignoms im Kopf- und Halsbereich erfordern viel Sorgfalt und Erfahrung. Laut den neuesten aktualisierten Leitlinien für Onkologie des Kopf- und Halsbereiches soll jede mehr als zwei Wochen bestehende Schleimhautveränderung abgeklärt werden⁸¹. Bei der Primärdiagnostik eines Karzinoms ist die Erhebung des HNO-Status mit ggf. einer Endoskopie zum Ausschluss von synchronen Zweittumoren erforderlich. Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung sollte ein CT oder MRT durchgeführt werden, wobei diese Verfahren als gleichwertig anzusehen sind^{82, 83}.

Zur Festlegung der N-Kategorie sollte die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mittels CT oder MRT untersucht werden⁸⁴. Dies kann unter Umständen durch das FDG-PET-CT ergänzt werden^{85, 86}. Bei Patienten mit fortgeschrittenen HNSCC sollte zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls ein Thorax-CT durchgeführt werden. Im Rahmen der Primärdiagnostik kann eine abdominale Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden⁸⁷. Zur Vervollständigung kann insbesondere bei Patienten mit Rezidivverdacht ein PET-CT durchgeführt werden^{88 89}. Die Probeentnahme sollte aus dem Randbereich des Tumors erfolgen und repräsentativ sein⁸¹.

Besonders die Notwendigkeit einer Panendoskopie zur Erfassung von synchronen Zweittumoren wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert. Parker et al. führen bereits 1988 eine prospektive Studie durch, in welcher einige Zweittumore nur durch die Panendoskopie entdeckt werden konnten und erachteten dies somit als ein wichtiges Diagnoseverfahren⁹⁰. Stoeckli et al. untersuchten 358 Patienten mit einem Karzinom des oberen Aerodigestivtraktes. Die Inzidenz eines Zweittumors lag bei 16,2%, wobei 6,4% synchron, 9,8% metachron auftraten. Da bei 3,1% aller Patienten der Zweittumor klinisch stumm war und allein durch eine Panendoskopie entdeckt werden konnte, empfahlen die Wissenschaftler diese Methode zur Beurteilung des Tumorgeschehens⁹¹.

In den letzten Jahren kamen immer mehr neue potentielle Screening-Methoden hinzu. Beispielsweise wollten Chang et al. maligne Neoplasien des Mundraumes schon in frühen Stadien durch Licht-induzierte Fluoreszenz mit Photophorin erkennen⁹².

In einer 2008 veröffentlichten Studie entwickelten Wissenschaftler eine neue Lab-on-chip-Technologie, welche durch Identifikation bestimmter Biomarker Oropharynxkarzinome ermitteln sollte⁹³. Diese Methoden haben sich aber zum aktuellen Zeitpunkt in der klinischen Routine noch nicht durchgesetzt.

2.3.1 klinisches Staging

Um Untersuchungs- und Forschungsergebnisse besser vergleichen zu können, führte man ein internationales System zur Klassifikation maligner Tumore und ihrer anatomischen Ausbreitung ein. Dieses wurde in den Jahren 1943 bis 1952 erstmals von Pierre Denoix entwickelt^{94, 95}. Seit 1950 wurde es von verschiedenen Komitees der *Union internationale contre le cancer* (UICC) weiterentwickelt. Es wurden viele Broschüren für verschiedene Lokalisationen veröffentlicht, bis diese 1968 in dem „Livre de Poche“ zusammengefasst wurden.

Im Verlauf der Jahre kam es zu abweichenden Meinungen über bestimmte Klassifikationsregeln und man beschloss 1982 eine einzige internationale TNM-Klassifikation zu veröffentlichen. Die in der gegenwärtigen 7. Auflage veröffentlichten Regeln zur Klassifikation und Stadieneinteilung erhielten von allen internationalen TNM-Komitees Zustimmung. Sie enthält Regeln für die Stadiengruppierung und Klassifikation, welche genau denen der 7. Auflage des AJCC Cancer Staging Manuals von 2009 entsprechen⁹⁶.

Die Abkürzung T steht für den Tumor in seiner anatomischen Ausbreitung, N (=node) für das Fehlen oder Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen und M für das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen⁹⁷⁻⁹⁹.

Für Tumore der **Mundhöhle** gilt nach Wittekind:

- T x Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T 0 Kein Anhalt für Primärtumor
- T is Carcinoma in situ
- T 1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- T 2 Tumor mehr als 2 cm, nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
- T 3 Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
- T 4a Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen in äußere Muskulatur

der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut

T 4b Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterigoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

N x Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N 0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N 1 Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung

N 2 Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

N 2a Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

N 2b Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

N 2c Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

N 3 Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

M x Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M 0 Keine Fernmetastasen

M 1 Fernmetastasen

Hiervon abweichend gilt für Tumore des **Oropharynx**:

T x, T 0, T is, T 1, T 2 und T 3 siehe oben.

T 4a Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, wie Larynx, äußere

Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Lamina medialis des Processus pterigoideus, harten Gaumen und Unterkiefer

T 4b Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, wie M. pterigoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterigoideus, Schädelbasis oder umschließt A. carotis interna

N und M siehe oben.

(Tab. 1: Tumorstadien TNM nach UICC/AJCC)

Zusätzlich kann man die Buchstaben c (= clinical, klinisch, durch Untersuchungen) oder p (= pathologisch bzw. postoperativ histologisch) vor jeder der Kategorien T, N und M angeben, um genau zu beschreiben wie die Diagnose bzw. Klassifikation ermittelt wurde. Tritt eine Neoplasie nach erfolgreicher Therapie erneut auf, so setzt man vor das jeweilige c oder p ein r, welches für „Rezidiv“ steht⁹⁹.

Die Prognose eines Patienten wird entscheidend von der Zahl und der Größe der Lymphknotenmetastasen bestimmt. Finden sich multiple oder große (>6 cm) Lymphknotenmetastasen, sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant (33% 5-Jahresüberlebensrate JÜR) und korreliert direkt mit dem Vorhandensein von Fernmetastasen¹⁰⁰. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Snow et al. Sie fanden in ihrer Studie signifikante Unterschiede der regionalen Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom N-Status. Bei N1 zeigten sich in 15% Rezidive im Gegensatz zu 30% bei N3. Alle Lymphknoten mit einer Ausdehnung von mehr als 3 cm zeigten außerdem Tumorgewebe und häufig fanden sich auch weitere Metastasen. Daraus schlossen Annyas et al., dass histologische Faktoren wie extra capsular spread (ECS) und die Anzahl der histologisch gesicherten positiven Lymphknoten von einer größeren prognostischen Bedeutung sind als klinische Parameter¹⁰¹.

Quon et al. sahen eine prognostische Bedeutung in der Analyse von molekularen Parametern wie EGFR, Transforming growth factor (TGF alpha), Cyclin D1 und p53¹⁰².

2.3.2 Stadieneinteilung

Um eine genauere Aussage über die Prognose und den Erkrankungsstand treffen zu können entwickelte man eine Stadieneinteilung, welche die Kategorien T, N und M zusammenfasst. Die Stadieneinteilung sollte gewährleisten, dass die Überlebensrate in einer Gruppe möglichst homogen ist.

Für Mundhöhle und Oropharynx gilt laut American Joint Committee on Cancer (AJCC) ⁹⁸ in Anlehnung an die UICC:

Stadium 0	T is	N 0	M 0
Stadium I	T 1	N 0	M 0
Stadium II	T 2	N 0	M 0
Stadium III	T 3	N 0	M 0
	T 1-3	N 1	M 0
Stadium IVA	T 4a	N 0-1	M 0
	T 1-4a	N 2	M 0
Stadium IVB	Jede T	N 3	M 0
	T 4b	Jede N	M 0
Stadium IVC	Jede T	Jede N	M 1

(Tab. 2: Tumorstadien nach UICC/AJCC)

2.3.3 Grading

Die Bezeichnung Grading wird im Zusammenhang mit der Beurteilung eines Tumors benutzt um den Differenzierungsgrad des Krebsgewebes anzugeben, d. h. das Ausmaß, in dem es von den normalen Geweben abweicht.

Laut UICC/AJCC gilt für:

- G x Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G 1 Gut differenziert
- G 2 Mäßig differenziert
- G 3 Schlecht differenziert
- G 4 Undifferenziert ⁹⁶

(Tab. 3: Grading nach UICC/AJCC)

2.3.4 R-Klassifikation, Invasivität

Der Tumorstatus nach einer Behandlung kann durch die R-Klassifikation beschrieben werden. Sie zeigt das Ausmaß des Erfolgs z. B. nach einer Operation und beeinflusst damit das weitere therapeutische Vorgehen.

Es gilt:

- R x Vorhandensein von Residualtumor nicht beurteilbar
- R 0 Kein Residualtumor
- R 1 Mikroskopischer Residualtumor
- R 2 Makroskopischer Residualtumor ⁹⁶

(Tab. 4: R-Klassifikation nach UICC/AJCC)

Schon 1989 beschrieben Conte et al. die Wichtigkeit einer Beurteilung der histopathologischen Invasivität als prognostischen Parameter¹⁰³.

Die Invasivität des Tumors durch die Angaben von Lymphgefäßinvasion (L), Veneninvasion¹⁰⁰ und Perineuralscheideninvasion (Pn) beurteilt⁹⁶.

2.4 Therapieleitlinien

Die Leitlinien der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind „systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die Leitlinien sind für Ärzte nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.“

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften repräsentiert im Moment 151 wissenschaftliche Gesellschaften, welche durch ein 1995 gegründetes Leitlinien-Komitee unterstützt werden, um medizinische Leitlinien zu entwickeln und zu veröffentlichen^{81, 104}.

2.4.1 Mundhöhlenkarzinom

In Deutschland behandelt man Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom nach den S3-Leitlinien für Onkologie des Kopf- und Halsbereiches, welche 2012 zuletzt von Wolff et al. aktualisiert wurden¹⁰⁵.

Die Behandlung eines Mundhöhlenkarzinoms sollte interdisziplinär innerhalb eines Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie durchgeführt werden. Sofern der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt, sollte bei kurativ resektablen Mundhöhlenkarzinomen die Operation ggf. in Kombination mit einer sofortigen Rekonstruktion angestrebt werden^{105, 106}. Die Therapie von HNSCC hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich in Richtung einer multimodalen Therapie verändert. Mit Beginn der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die Radiotherapie der zuvor chirurgischen Monotherapie hinzugefügt^{107, 108}. Eine weitere Verbesserung der Prognose brachte die zusätzliche Chemotherapie¹⁰⁹⁻¹¹¹, wobei neue molekulare Therapieansätze Hoffnungen

hinsichtlich einer Verbesserung der Therapieerfolge lieferten¹¹². Die Therapieansätze unterscheiden sich bei den unterschiedlichen Tumorstadien. Bei Tumoren der Stadien I und II ist meist eine chirurgische oder bestrahlende Monotherapie ausreichend, wobei beide Verfahren bezüglich der Ergebnisse als gleichwertig anzusehen sind¹¹³⁻¹¹⁵. Bei Tumoren der Stadien III und IVa+b wird ein multimodaler Therapieansatz angestrebt^{114, 116}. Bei der speziellen Therapie von Zungen- und Mundhöhlenkarzinomen werden Tumore der Kategorie T1-T3 meist operativ entfernt, in der Kategorie T4b ist dies per Definition aufgrund der Infiltration von A. Carotis interna, prävertebraler Faszie oder Schädelbasis nicht mehr möglich. Tumoren der Kategorie 4a sind grundsätzlich operabel, es kann jedoch z. B. bei Überschreiten der Mittellinie im Bereich der Zunge oder des Zungengrundes eine funktionelle Inoperabilität vorliegen¹¹⁷.

2.4.2 Oropharynxkarzinom

Aktuell existiert eine S1-Leitlinie zur Behandlung von Oropharynxkarzinomen von Bootz et al. Die S3 Leitlinien für Oropharynxkarzinome befanden sich zum Zeitpunkt der Studienerstellung noch in Arbeit. Die therapeutischen Vorgehensweisen ähneln denen der Mundhöhlenkarzinome. Prinzipiell sollte eine chirurgische Resektion, ggf. mit sofortiger rekonstruktiver Operation, angestrebt werden. Alternativ (bei Vorliegen von Kontraindikationen) kann für die Stadien I und II eine alleinige Radiotherapie, in höheren Stadien eine Radiochemotherapie erwogen werden. Eine Adjuvante Radiotherapie erfolgt bei R1/R2-Resektion, Karzinomen von Uvula und Gaumenbogen pT2-4, Karzinomen der Tonsillen/Zungengrund pT2-4, bei Lymphknotenmetastasen und fakultativ bei pN0 mit Lymphgefäßinvasion¹¹⁸.

Auch Oropharynxkarzinome werden, soweit möglich, operativ entfernt. Ausgedehnte Oropharynxkarzinome können z. T. durch eine laterale Pharyngotomie oder Unterkieferresectionen entfernt werden¹¹⁸.

2.4.3 Neue chirurgische Therapieansätze

Ziel der chirurgischen Therapie ist eine R0-Resektion des Primärtumors, da eine R1-Resektion zu einer erheblichen Verschlechterung der Prognose führt¹¹⁹. Im Falle eines mikroskopisch verbliebenen Tumorrestes (R1) sollte eine gezielte Nachresektion erfolgen, um die Prognose des Patienten zu verbessern¹¹⁹. Da offene Zugangswege zur Resektion von Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx häufig mit schweren funktionellen und ästhetischen Nebenwirkungen verbunden sind, hat sich in den letzten Jahren, insbesondere in den USA, die TORS (transoral robotic surgery) mehr und mehr etabliert¹²⁰⁻¹²⁴. Mittels des daVinci Telemanipulators (Intuitive) wird im Sinne eines Master Slave Algorithmus die manuelle Präzision des Operators verbessert. Es handelt sich bei dem Robotersystem um eine Entwicklung, die überwiegend in der Prostata Chirurgie Anwendung findet, für den tranoralen Zugang (TORS) aber viele Nachteile bietet (Kosten, sehr raumkonsumierende Technik, keine Haptik für den Operateur), sodass die Verbreitung in Deutschland stockt und eher als unbedeutend zu bezeichnen ist. Da in Deutschland die transorale Laserresektion (TLM) sehr verbreitet ist, wird diese aus rein praktischen Gründen der TORS vorgezogen. Dennoch hat die TORS neue Entwicklungen transoraler Operationssysteme angeschoben, sodass aus rein wissenschaftlicher Sicht diese Technikweiterentwicklung zu begrüßen ist^{125, 126}.

2.4.4 Ausräumung der Halslymphknoten

Shah et al. untersuchten in über 1 000 Fällen das Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit HNSCC. Sie fanden Lymphknotenmetastasen in 82% der therapeutischen Neck Dissection-Präparaten und Mikrometastasen in 33% der elektiven Neck Dissection-Präparaten. Hierbei waren meist die Level I-III betroffen¹²⁷. Daher sollte auch bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0)

unabhängig von der T-Kategorie eine elektive (prophylaktische) Neck Dissection (ND) durchgeführt werden¹²⁸⁻¹³⁰.

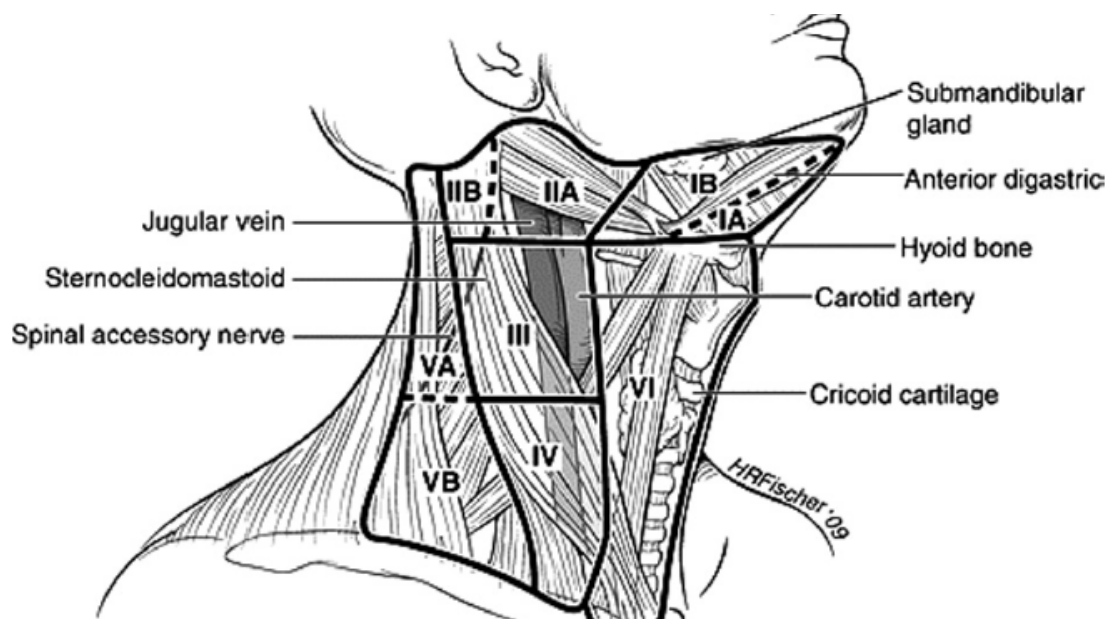
Diese Erkenntnis wird durch eine aktuelle prospektive Phase III Studie aus dem Tata Memorial in Mumbai untermauert: D'Cruz et al. verglichen in ihrer randomisierten Studie 500 Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom des Stadiums T1-T2 ohne klinischen Anhalt für Lymphknotenmetastasen. Die Hälfte der Patienten erhielten eine elektive Neck Dissection, die andere Hälfte eine therapeutische Neck Dissection nach Auftreten des klinischen Verdachts von Lymphknotenmetastasen. Sie stellten fest, dass die 3-JÜR für Patienten nach elektiver Neck Dissection bei 80% hingegen in der Kontrollgruppe nur bei 67,5% lag¹³¹.

Die aktuelle Klassifikation der ND wurde 2002 von Robbins publiziert. Hier wird weiterhin unterschieden zwischen radikaler ND, erweiterter radikaler ND, modifizierter radikaler ND und selektiver ND. In der klinischen Routine wird heutzutage aber meist die selektive ND und die modifiziert radikale ND eingesetzt¹³².

Radikale Neck Dissection:	Lymphknoten der Level I – V, N. accessorius, V. jugularis und M. sternocleidomastoideus
Modifizierte radikale Neck Dissection	Lymphknoten Level I-V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen
Selektive Neck Dissection	nur die ein Karzinom hauptsächlich drainierenden Lymphknotenlevel unter Erhalt aller drei nicht-lymphatischen Strukturen
Erweiterte Neck Dissection	Ausräumung oder Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder nicht-lymphatischer Strukturen

80

(Tab. 5: Differenzierung der Neck Dissection)



133

2.4.2 Radio- und Chemotherapie

Eine postoperative Radiotherapie sollte bei fortgeschrittener T-Kategorie (T3/T4) und Lymphknotenbefall (N1-3) erfolgen¹³⁴⁻¹³⁶. Liegen erhöhte histopathologische Risikokriterien (close margins < 5mm und/oder extracapsular spread) vor, so sollte nach erfolgter Tumoresektion eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin erfolgen^{137, 138}. Bezüglich der sogenannten "soft facts" wie Pn1 L1 V1 und dem Befall von mehr als 3 Lymphknoten bestehen in der Literatur unterschiedliche Angaben über die prognostische Wertigkeit und die Notwendigkeit einer adjuvanten Radiotherapie oder einer kombinierten Radiochemotherapie nach erfolgter Operation.

Eine postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh begonnen werden, wobei bei einer alleinigen primären perkutanen Bestrahlung eine alternative Fraktionierung (Hyperfraktionierung/Akzelerierung) gewählt werden sollte¹³⁹. Da Tumorzellen in der Regel schlechter regenerieren als normale Zellen, wird die Gesamtdosis auf täglich kleine Einzeldosen (1,8-2,5 Gy) verteilt (Fraktionierung) um das umliegende Gewebe zu schonen. Da der Tumor in der Behandlungszeit weiter wächst, sollte die Gesamtbehandlungszeit verkürzt werden, indem man mehrere Fraktionen pro Tag appliziert (Akzelerierung). Insbesondere die hyperfraktionierte Strahlentherapie konnte trotz erhöhter Toxizität eine Verbesserung des Therapieerfolgs zeigen^{140, 141}.

Die postoperative Strahlentherapie sollte bei durchschnittlichem Risiko mit 54-60 Gy in 27-30 Fraktionen über 5,5-6 Wochen, bei Tumoren mit erhöhtem Rezidivrisiko mit 66 Gy in 33 Fraktionen über 6,5 Wochen erfolgen¹⁴²⁻¹⁴⁴. Eine Unterbrechung der Strahlentherapie führt zu einer Verschlechterung der Tumorkontrolle und sollte vermieden werden¹⁴⁵.

1988 beschrieben Bettinger et al. ein Ansprechen von Tumorgewebe in mehr als 50% der histologisch untersuchten Präparate nach einer Induktionschemotherapie mit Bleomycin und Cisplatin. Exophytische Tumoren sprachen besser auf diese Therapie an als endophytische

Tumoren¹⁴⁶. Die Induktionstherapie hat sich auch mit neuen Protokollen, wie TPF (Taxotere, Platin, 5FU) im Mundhöhlenbereich nicht durchgesetzt.

2.4.3 Adjuvante Therapie

Bernier et al. veröffentlichten im Jahr 2004 eine Studie, in welcher 167 Patienten mit einem HNSCC im Stadium III und IV postoperativ eine Radiotherapie und ebenso viele Patienten eine Radiochemotherapie erhielten. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass die kombinierte Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen HNSCC einen deutlichen Überlebensvorteil bot^{135, 138, 141, 147}.

Der Vorteil einer zusätzlichen Chemotherapie im Rahmen der adjuvanten postoperativen Therapie konnte auch in einem Literaturreview von Furness et al. auf Grundlage der Cochrane Datenbank gezeigt werden¹⁴⁸. Fietkau et al. empfahlen den Einsatz einer multimodalen Therapie bei Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, also bei Karzinomen mit einer R1-Resektion, mehr als 2 befallenen Lymphknoten oder bei Vorhandensein von ECS¹⁴⁹. Ebenso sollte bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht operablem und nicht metastasiertem HNSCC besonders in Altersgruppen bis 70 Jahren eine primäre Radiochemotherapie einer alleinigen Strahlentherapie vorgezogen werden¹¹⁰. Alternativ zur Radiochemotherapie kann im postoperativen Setting wie auch im primären Einsatz bei Kontraindikationen für die Cisplatin-Gabe eine Kombination der Strahlentherapie mit Cetuximab erfolgen¹⁵⁰.

2.4.3 Prävention und Behandlung strahlenbedingter

Begleiterscheinungen

Um das geplante Therapievolumen noch genauer zu definieren und umliegende Strukturen besser aussparen zu können wurde die „Intensity-modulated radiotherapy“ (IMRT) entwickelt. Durch die gezielte Bestrahlung werden weniger strahlungsbedingte Morbiditäten wie Xerostomie verursacht und dennoch vergleichbare Therapieergebnisse geliefert¹⁵¹⁻¹⁵⁴. Die IMRT

ermöglicht nicht nur Speicheldrüsen sondern auch die am Schluckakt beteiligten anatomischen Strukturen zu schonen und somit Schluckbeschwerden vorzubeugen, da neben dem Auftreten von Xerostomie auch postradiogene Dysphagie eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit HNSCC bedeutet¹⁵⁵.

Eine ähnliche Methode stellt die „Image-guided radiotherapy“ (IGRT) dar. Dieses Verfahren ermöglicht durch Verwendung von Bildgebungstechnologien Kontrollen des Bestrahlungsgebiets und das Zielgebiet kann ggf. korrigiert werden^{156, 157}.

2.4.4 Targeted Therapie

In der aktuellen Therapie kommt neben den klassischen Chemotherapeutika auch zunehmend die „molekular targeted therapy“ (gezielte molekulare Krebstherapie) zum Einsatz.

Der EGFR-Rezeptor, als aktuell wichtigstes „target“, reguliert Vorgänge des Zellwachstums und der Apoptose und gehört zur Familie der Tyrosinkinasen, welcher nach Ligandenbindung zur Aktivierung verschiedener onkogener Signalwege führt⁵⁸. Hier greifen die molekularen Therapien ein um diesen Signalweg zu blockieren. Beispiele sind z. B. EGFR-Rezeptor-Antikörper wie Cetuximab, Panitumumab oder Zalutumumab. Cetuximab ist bisher zur Therapie bei fortgeschrittenen Stadien von HNSCC additiv zur Bestrahlung und bei Patienten mit Rezidiven oder Metastasen als Monotherapie bzw. in Kombination mit Chemotherapie zugelassen^{158, 159}. Es konnte eine signifikante Verlängerung des Überlebens ohne Erhöhung der Therapietoxizität gezeigt werden¹⁵⁰. Auch die Kombination aus EGFR-Antikörpern mit Tyrosinkinaseinhibitoren wie Gefitinib bzw. Erlotinib zeigte eine vermehrte Apoptose der Tumorzellen im Vergleich zur Monotherapie und könnte insbesondere bei metastasiertem HNSCC einen Benefit erbringen^{160, 161}.

Eine weitere Angriffsmöglichkeit bietet die Angiogenese und der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF. Hier greifen monoklonale Antikörper wie Cediranib und Bevacizumab ein. Weitere Studien beschäftigen sich mit

Medikamenten, welche sich gleichzeitig gegen verschiedene Tyrosinkinaserzeptoren richten wie z.B. Sorafenib, Sunitinib und Vandetanib^{158, 161, 162}. Bisher haben alle targeted Therapies beim Mundhöhlenkarzinom nicht den gewünschten klinischen Nutzen erbracht, sodass sie bislang keinen nennenswerten Einzug in die Therapiestandards gehalten haben.

Ein neuer Ansatz ist die Gentherapie, bei welcher EGFR-antisense-DNA mithilfe viraler Vektoren in den Tumor eingeschleust werden. Erste Studien hierzu liegen vor^{163, 164}.

3**ZIEL DER ARBEIT**

Ziel der Arbeit ist die Untersuchung der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome, welche im Zeitraum von 1993 bis 2009 an der Universitätsklinik Leipzig erfasst wurden, bezüglich der Prävalenz, Inzidenz, Therapie und Therapieergebnisse. Mithilfe der Erstellung einer Tumordatenbank konnte eine retrospektive Beurteilung durchgeführt werden. In dieser Arbeit soll das Augenmerk insbesondere auf die höheren Tumorstadien III-IV nach AJCC von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen gelegt werden. Zusätzlich soll auf die Prävalenz von Zweittumoren und Rezidiven eingegangen werden. Weiterhin werden Risikofaktoren in ihrem zeitlichen Verlauf analysiert und gemeinsam mit den verschiedenen Therapieoptionen bezüglich der Therapieerfolge und dem 5-JÜR analysiert. In diesem Zusammenhang werden weitere Risikofaktoren wie HPV und neueste Therapieansätze diskutiert und eine literarische Zusammenfassung zur Epidemiologie und Entwicklung im Bereich der Therapieansätze erstellt.

3.1 Klinisches Krebsregister

Die Dokumentation erfolgt auf der Grundlage des Gießener Tumor Dokumentationssystems (GTDS), das bisher in über 40 Tumorzentren und Onkologischen Schwerpunkten Deutschlands eingesetzt wird¹⁶⁵. Im Gegensatz zu epidemiologischen Registern, die sich auf Daten beschränken, welche die Erkrankungshäufigkeiten an Krebs (Inzidenz und Prävalenz) und die Krebsmortalität widerspiegeln, werden in klinischen Registern Daten erfasst, welche den gesamten Krankheitsverlauf des Patienten beschreiben (Therapien, Rezidivgeschehen, Nachsorgen usw.). Das für die neuen Bundesländer zuständige epidemiologische Register ist das gemeinsame Krebsregister (GKR) der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen.

Über eine Schnittstelle werden Daten der klinischen Krebsregister an das GKR weitergeleitet.

Die Auswertungen basieren auf einheitlichen Kriterien, welche von einer Arbeitsgruppe (Universität Gießen, Tumorzentrum Zwickau, Chemnitz, Leipzig, Jena, Onkologischer Schwerpunkt Cottbus und Frankfurt) erarbeitet werden und vergleichbare Ergebnisse ermöglichen. Das Einzugsgebiet des Tumorzentrums am Universitätsklinikum Leipzig e. V. umfasst den Regierungsbezirk Leipzig mit den Kreisen Leipzig Stadt, Leipziger Land, Muldentalkreis, Landkreis Delitzsch, Landkreis Torgau-Oschatz und Landkreis Döbeln¹⁶⁶.

Entsprechend der Ziele der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten ausgewertet, die seit dem Beginn der Dokumentation im Juni 1993 erfasst wurden. Als Selektionskriterium wurde die behandelnde Klinik verwendet.

Eine weitere Selektion fand dann über die Hauptdiagnosen des behandelten Tumors statt. Das Ausgabeformat war eine Excel-Tabelle.

3.2 Aufarbeitung der Akten

Entsprechend der entstandenen Patientenliste wurden die Akten aus den verschiedenen Archivsystemen des Universitätsklinikums Leipzig gesichtet und die notwendigen Informationen in die Tumordatenbank der HNO-Klinik übertragen. Hierbei konnten Akten der Jahre 2004 und jünger im Archiv der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde eingesehen werden. Patientenakten der Jahre 1999 bis 2003 werden im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Leipzig gelagert. Akten des Jahres 1999 liegen hier in Papierform vor. Die Akten der Jahre 2000 bis 2003 wurden in Form von Mikrofilmen archiviert. Die Aufarbeitung der Mikrofilme gestaltete sich mitunter sehr schwierig, da diese oftmals in nur schlecht lesbarer Qualität vorlagen. Ein dabei entstandener Datenverlust ist nicht auszuschließen. Die Archivierungssysteme sind inzwischen technisch verändert und bieten eine höhere Datenqualität.

Die Datenerhebung von Patientenakten vor 1999 erfolgte nach Bestellung der entsprechenden Patientenakten in dem ausgelagerten Aktenarchiv in Leisnig.

3.3 Datenbank

Die Ansprüche an das Datenbanksystem waren und sind vielfältig. Zum Einen muss das System allen Datenschutzregeln entsprechen, die im Umgang mit medizinischen Daten notwendig sind. Zudem ist ein Zugang von nahezu jedem Rechner im Klinikum wünschenswert, um die Datenerfassung und Datennutzung so einfach wie möglich zu gestalten. Weiterhin sind Datenbanken dynamische Systeme, so dass die einfache Anpassung von den zu erfassenden Items möglich sein sollte, ohne dabei die begrenzten finanziellen Ressourcen stark zu belasten.

Als Softwarebasis wurde eine Microsoft Access Datenbank gewählt, da hier bereits auf allen Rechnern des Klinikums Lizenzen verfügbar sind. Die Datenbank liegt verschlüsselt und passwortgeschützt auf einem zentralen Laufwerk der Klinik.

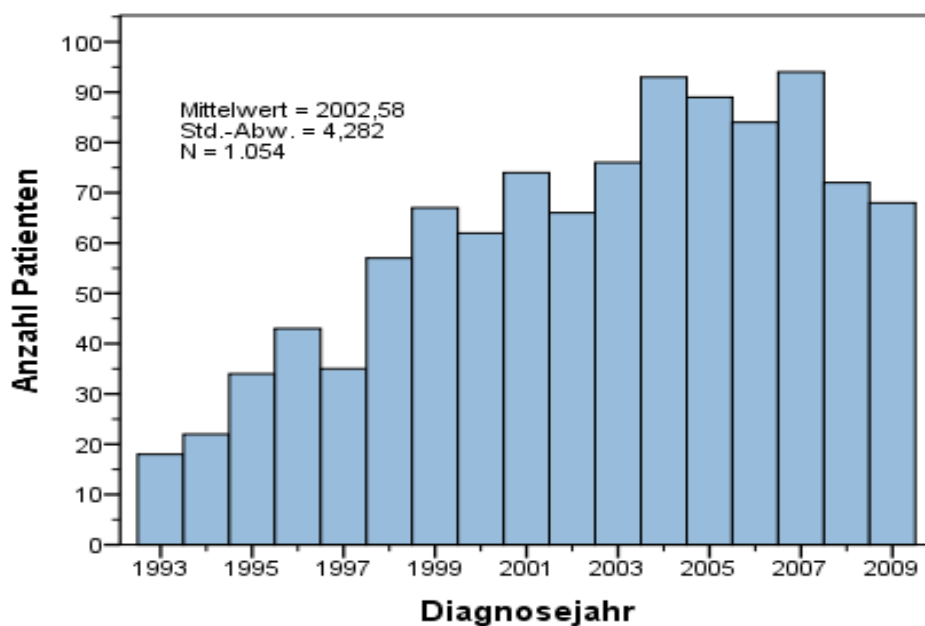
Die Benutzeroberfläche ist in Reiterform strukturiert, welche durch den Betreuer der Datenbank, Dr. A. Boehm, den einzelnen Nutzern entsprechend zu Verfügung gestellt werden können. Im ersten Reiter sind die Patientendaten vereint; hier werden auch neue Patienten angelegt.

In den weiteren Reitern Stammdaten, Labor, Phoniatrie, Onkologie, Operation, Bestrahlung, Chemotherapie und Nachsorge werden die entsprechenden Eingabemasken vorgehalten. Im Reiter Statistik sind die statistischen Ausgabemasken vorgehalten. Nach Eingabe der klinischen Patientendaten in die Tumordatenbank wurde erneut durch Eingabe der ICD-10 Codes C01.-, C02.-, C04.-, C05.-, C09.- und C10.- für Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome eine Liste mit den nun erfassten Patienten erstellt und es wurden bis 2009 insgesamt 1180 Einträge in der Datenbank gefunden. Die statistischen Berechnungen zum Überleben der Patienten und die Erstellung der grafischen Darstellungen erfolgten mit SPSS 20.

4

ERGEBNISSE**4.1 Patientenkollektiv**

Bei der Auswertung des Patientenkollektivs wurden die in den Jahren 1993 bis 2009 registrierten Patienten beobachtet. Betrachtet man alle über den Zeitraum 1993 bis 2009 diagnostizierten Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome, so ist ein deutlicher Anstieg der absoluten Fallzahlen pro Jahr über diesen Zeitraum zu verzeichnen, wobei ab 2008 wieder ein leichter Rückgang zu beobachten ist. 1993 wurden nur 18 Erstdiagnosen eines Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinoms gestellt, wohingegen die Fallzahl im Jahr 1998 bereits auf 57, im Jahr 2004 auf 93 und im Jahr 2009 auf 68 Patienten anstieg (Abb. 1).



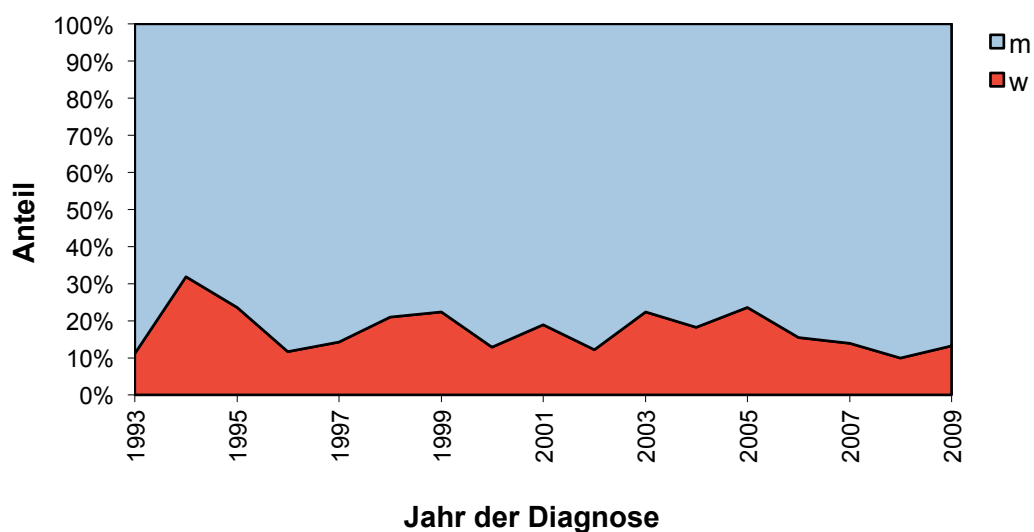
(Abb. 1: Anstieg der Erstdiagnosen in den Jahren 1993 bis 2009)

Dieser Trend ist sowohl für Männer als auch für Frauen zu verzeichnen.

Die Anzahl der Erstdiagnosen bei Männern stieg von 16 Patienten im Jahr 1993 auf 45 Patienten im Jahr 1998 und 76 Patienten im Jahr 2004. 2009 sank die Anzahl wiederum auf 59 Patienten.

Bei Frauen wurden 1993 2 Erstdiagnosen, im Jahr 1998 12 und im Jahr 2004 17 Erstdiagnosen registriert. Im Jahr 2009 sank die Anzahl auf 9 Erstdiagnosen.

Dies entspricht einem prozentualen Anteil der weiblichen Patientinnen von 11,1% im Jahr 1993, 21,1% im Jahr 1998, 18,3% im Jahr 2004 und 13,2% im Jahr 2009. Letztlich liegt der mittlere prozentuale Anteil bei Erstdiagnose über alle Jahre bei ca. 17,2% (s. Abb. 2).



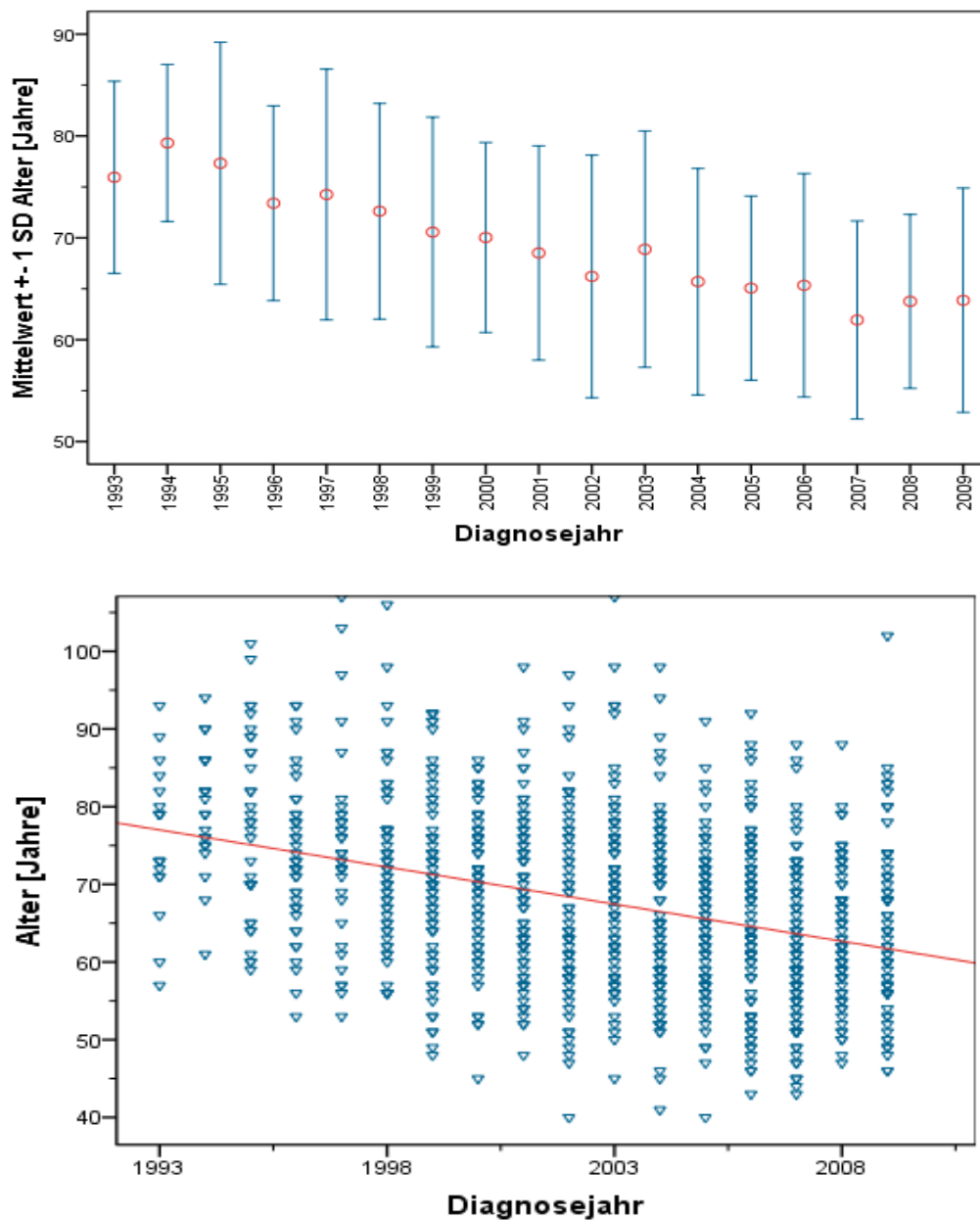
(Abb. 2: Entwicklung Anzahl der Erstdiagnosen pro Jahr in Abhängigkeit des Geschlechts)

Nach Berechnung des Chi-Quadrat-Tests zeigt sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Geschlecht und dem Diagnosejahr ($p=0,155$), eine Veränderung des Geschlechtsverhältnisses ist demnach nicht zu erkennen.

4.2 Altersentwicklung

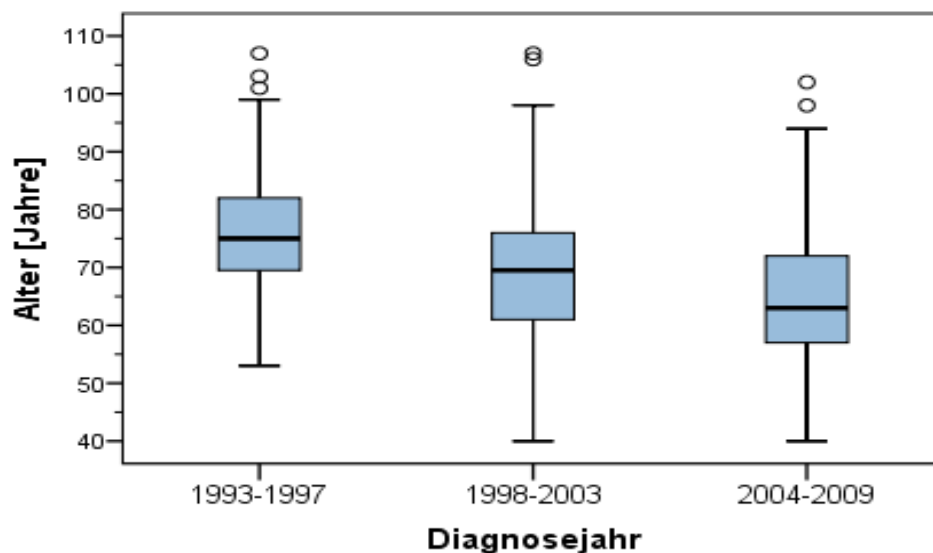
Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung der von uns registrierten Patienten lag bei 67,5 Jahren. Betrachtet man das Erkrankungsalter über die Jahre so ist hier eine deutliche Veränderung zu registrieren.

Lag das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 1993 bei 75,9 Jahren, so sank dieses auf 72,6 Jahre im Jahr 1998, auf 65,7 Jahre im Jahr 2004 und auf 63,9 Jahre im Jahr 2009 (s. Abb. 3 und Abb. 4).



(Abb. 3 und Abb. 4: Altersentwicklung bei Erstdiagnose)

Aufgrund der Veränderung der Therapieregime in dem von uns analysierten Zeitraum wurden einzelne Gruppen für die Jahre 1993 bis 1998, 1999 bis 2004 und 2005 bis 2009 gebildet. Auch hier zeigt sich ein Absinken des mittleren Erkrankungsalters, wobei signifikante Abweichungen von der Normalverteilung bzw. Ausreißer im Boxplot ersichtlich sind (s. Abb. 5).

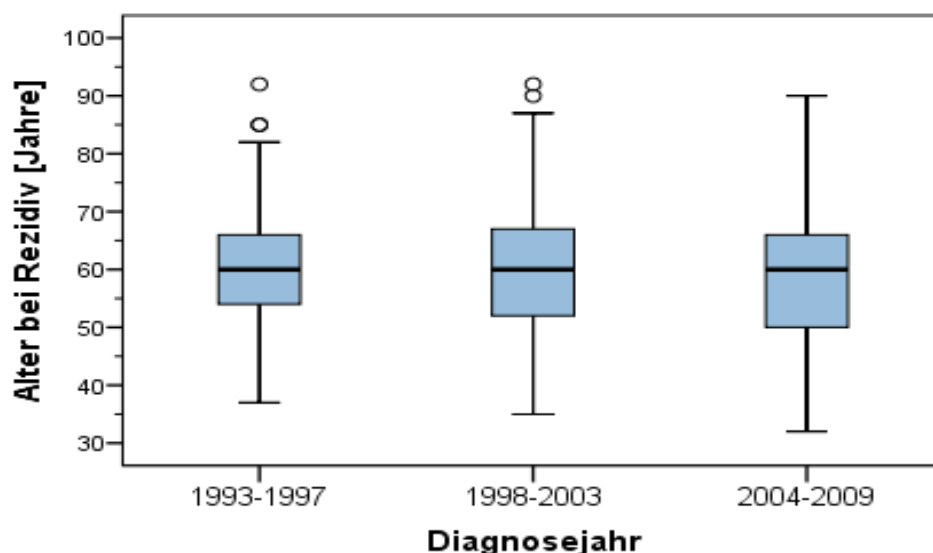
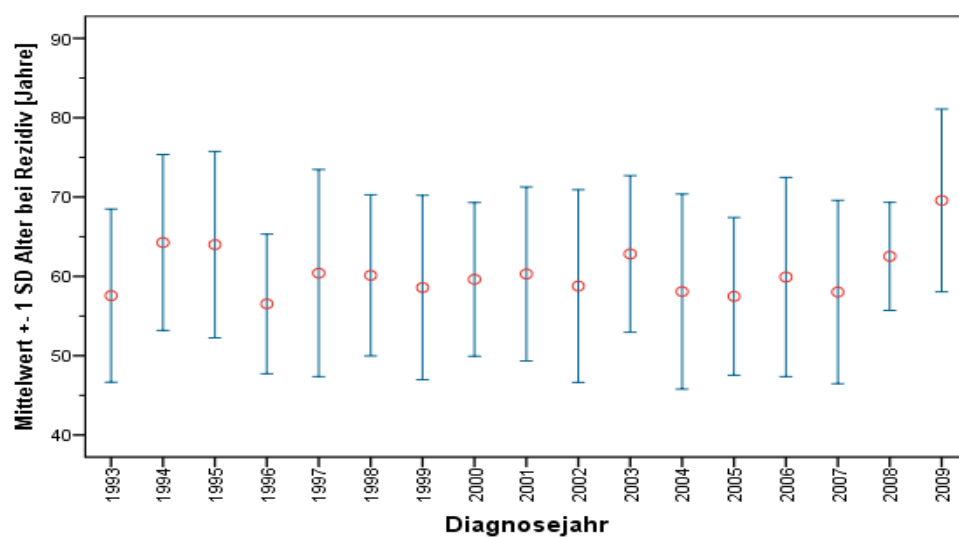


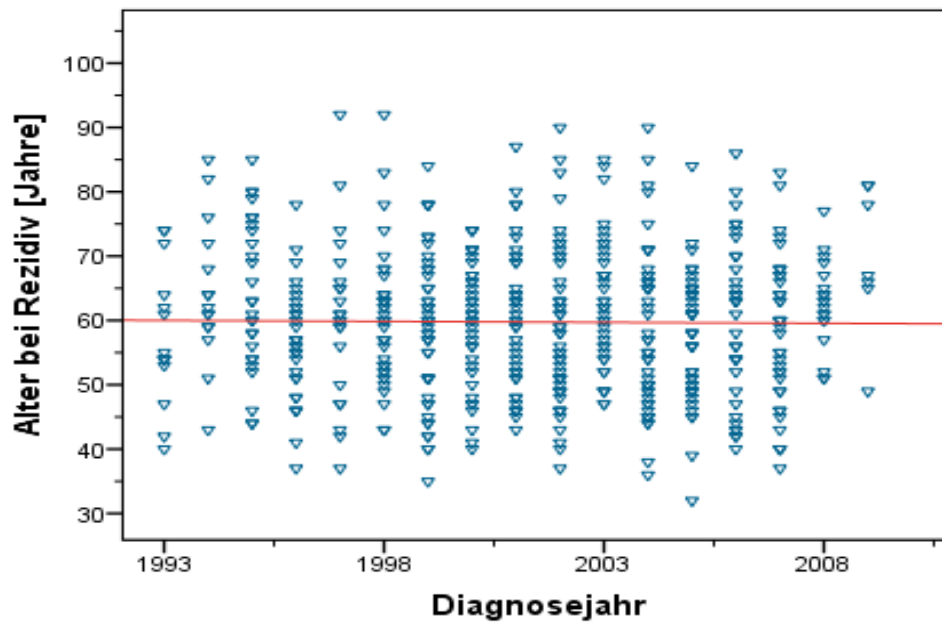
(Abb. 5: Diagnose im Verlauf nach Gruppenbildung im Rahmen unterschiedlicher Therapieregime)

Eine weitere statistische Analyse erfolgte mittels nicht-parametrischer Methoden. Der Kruskal-Wallis-Test bestätigte nun eine signifikante Veränderung (zunächst global) des Alters im zeitlichen Verlauf ($p < 0,001$).

Anschließend wurden die einzelnen Gruppierungen einem Paarvergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests unterzogen. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters bei Diagnose (U-Test, $p < 0,001$), das heißt das Alter bei Diagnosestellung sinkt im zeitlichen Verlauf.

Untersucht man hingegen das mittlere Alter bei Diagnosestellung eines Rezidivs so ist hier keine relevante Änderung zu verzeichnen. Lag das mittlere Alter bei Diagnosestellung eines Rezidivs im Jahr 1993 bei 57,5 Jahren, so zeigt sich zu einem Altersdurchschnitt von 60,1 Jahren im Jahr 1998, sowie 58 Jahren im Jahr 2004, und 62 Jahren im Jahr 2008 kaum ein Unterschied (s. Abb. 6, 7, 8). Dies bedeutet, dass das durchschnittliche Erkrankungsalter sinkt, wohingegen das durchschnittliche Alter bei Rezidivmanifestation über die Jahre gleich geblieben ist.

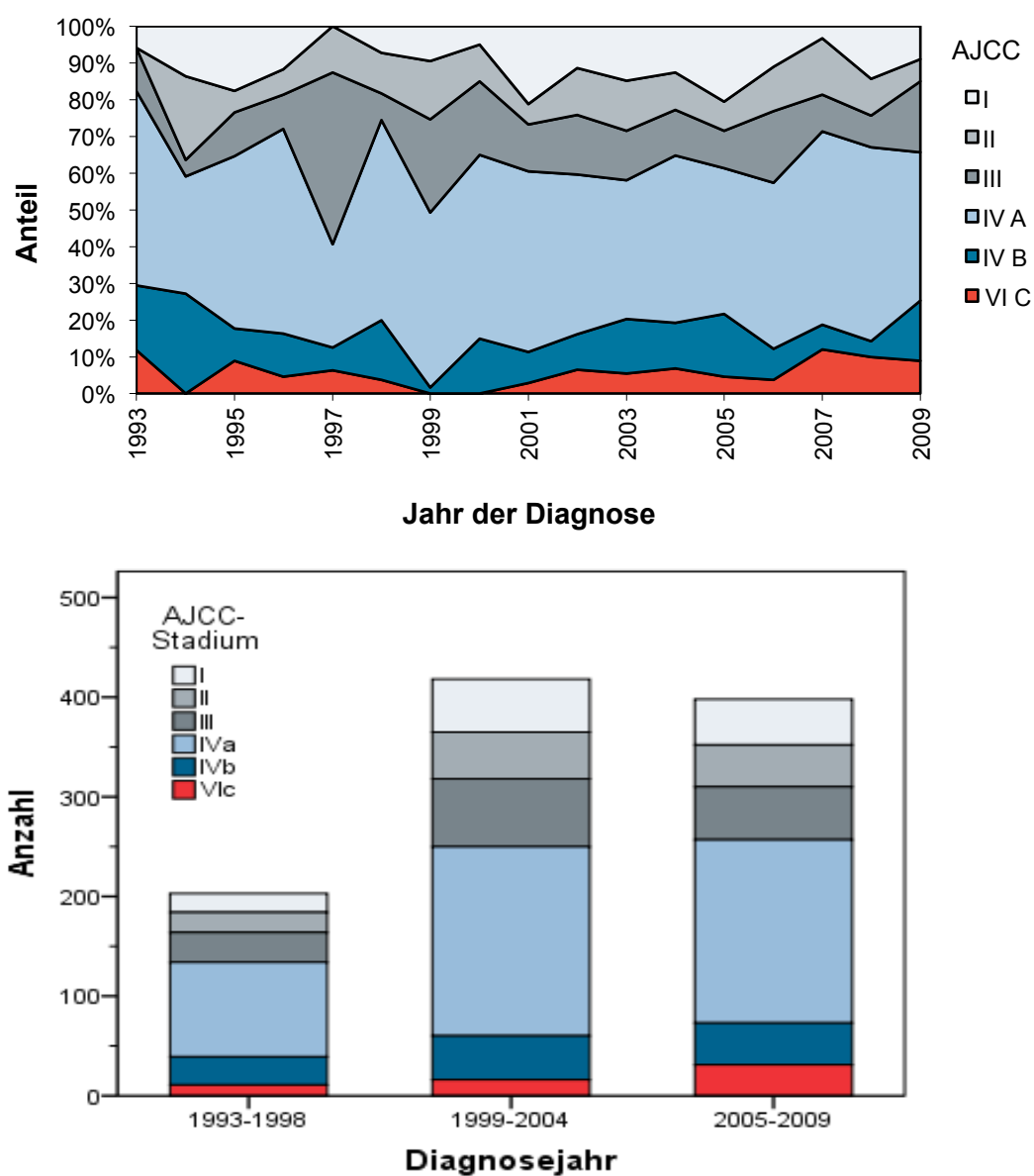




(Abb. 6, 7, 8: Entwicklung des Alters bei Diagnosestellung Rezidiv)

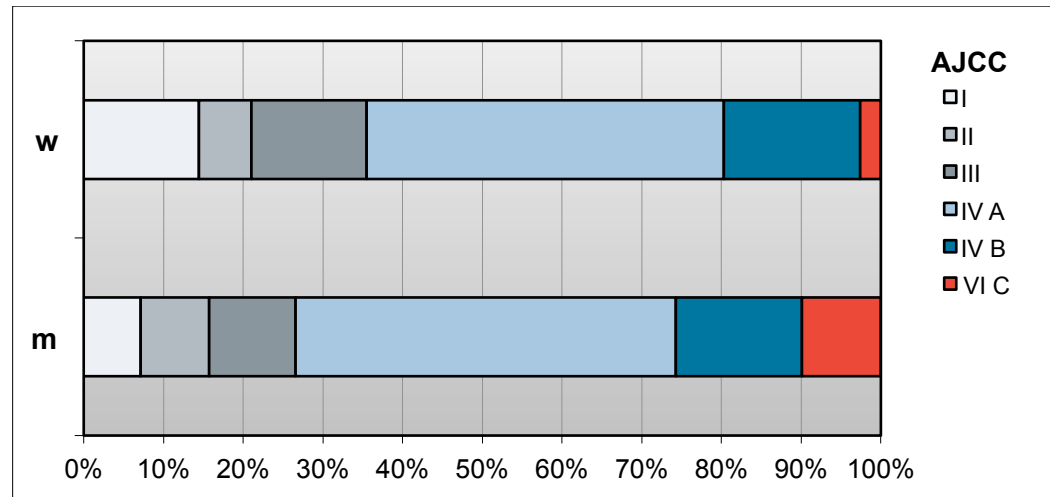
4.3 Tumorstadien bei Diagnosestellung

Insgesamt waren die Tumorstadien bei Diagnosestellung eines Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinoms meist eher fortgeschritten. So wurde in 62,7% ein Tumorstadium der Kategorie IV festgelegt. Insgesamt wurden in 11,6% das Stadium I, in 10,7% das Stadium II, in 14,8% Stadium III, in 46% Stadium IVA, in 11,2% Stadium IVB und in 5,7% das Stadium IVC festgestellt, wobei das Verhältnis der diagnostizierten Tumorstadien nach UICC/AJCC über die Jahre verteilt annähernd gleich blieb (s. Abb. 9 und Abb. 10).



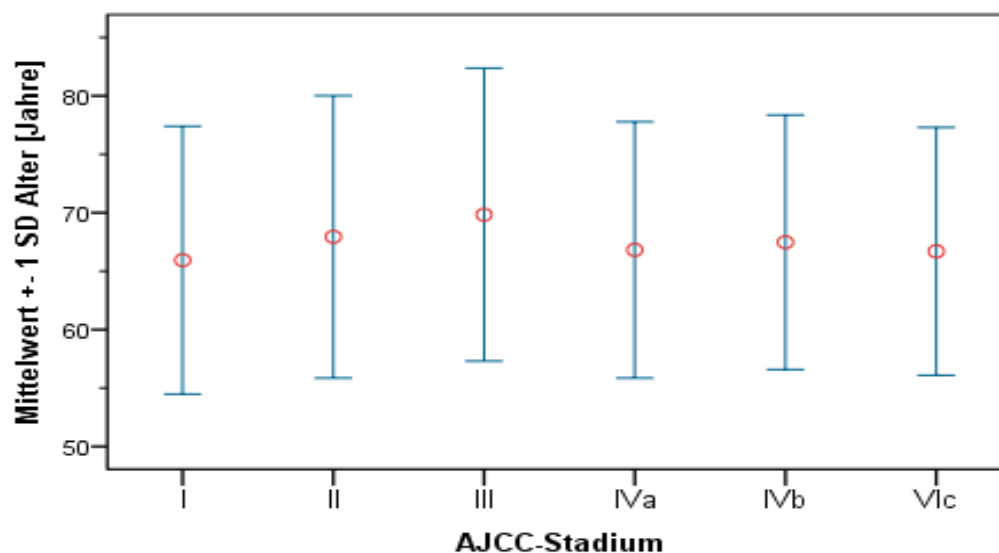
(Abb. 9 und Abb. 10: UICC/AJCC-Stadium bei Diagnosestellung)

Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Stadieneinteilung bei Diagnosestellung bezüglich der Geschlechterverteilung. Insgesamt wurden bei Frauen niedrigere Tumorstadien diagnostiziert als bei Männern (s. Abb. 11)



(Abb. 11: Verteilung UICC/AJCC-Stadien je Geschlecht)

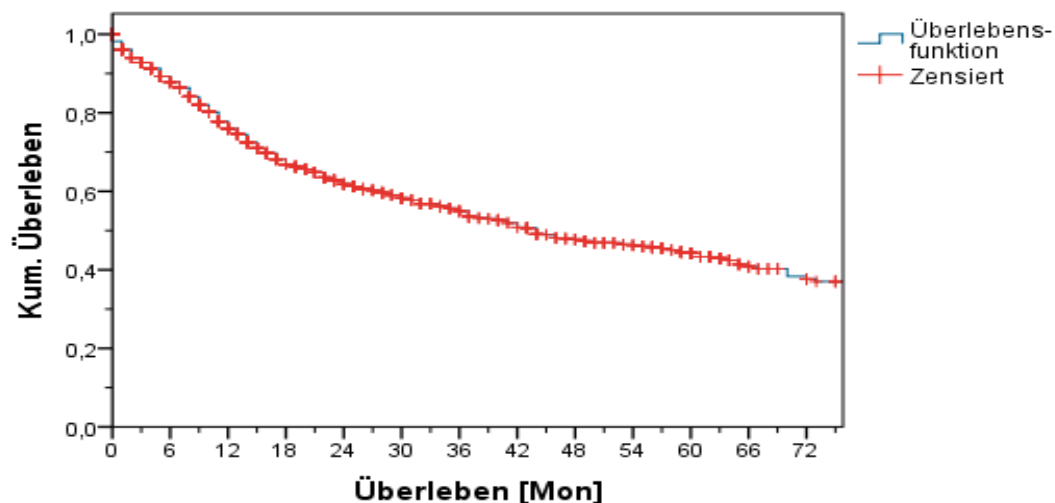
Es fand sich kein relevanter Altersunterschied zwischen den diagnostizierten Tumorstadien (s. Abb. 12).



(Abb.12: Alter in Abhängigkeit vom UICC/AJCC-Stadium)

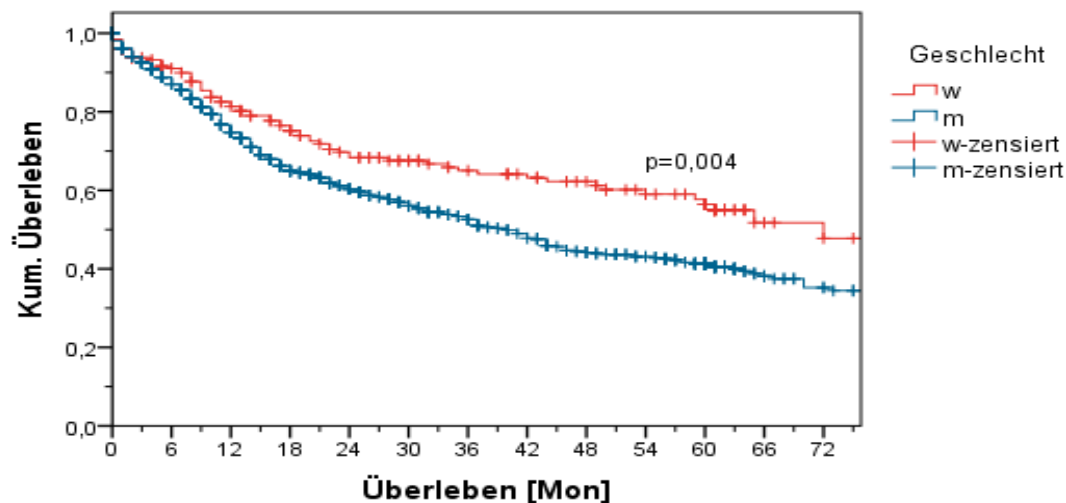
4.4 Überlebensanalyse

Betrachtet man das gesamte über die Jahre beobachtet Patientenkollektiv so liegt das mittlere Überleben bei ca. 67 Monaten nach Diagnosestellung (95% Konfidenzintervall 58,8-75,1).



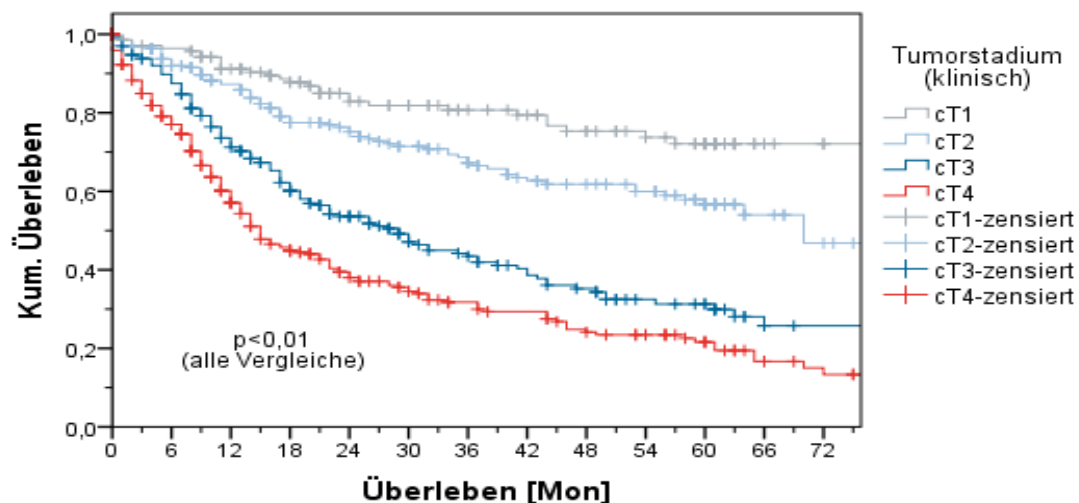
(Abb. 13: Gesamtüberleben)

Analysiert man nun nach Geschlechtern getrennt, so zeigt sich eine deutlich längere Überlebenszeit von 76 Monaten im Mittel bei Frauen (95% Konfidenzintervall 60,3-91,7) im Vergleich zu nur 66,5 Monaten bei Männern (95% Konfidenzintervall 58,8-75). Dies bedeutet, dass die männlichen Patienten ein signifikant kürzeres mittleres Überleben haben ($p=0,004$) (s. Abb. 14).



(Abb. 14: Überleben nach Geschlecht)

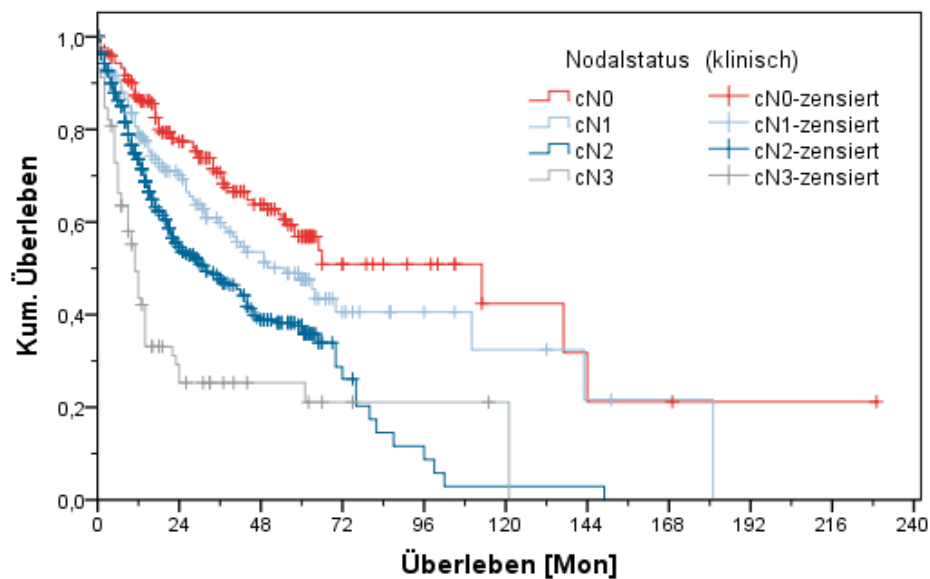
Vergleicht man das mittlere Überleben in Abhängigkeit des klinischen T-Stadiums, so zeigt sich erwartungsgemäß ein höheres Überleben in den niedrigen Tumorstadien. Das mittlere Überleben von cT1 liegt bei 103 Monaten, von cT2 bei 82 Monaten, cT3 bei 52 Monaten und von cT4 nur noch bei 32 Monaten. Das bedeutet, dass sich alle Tumorstadien signifikant im Überleben unterscheiden ($p > 0,01$) (s. Abb. 15).



(Abb. 15: Überleben nach cT-Stadium)

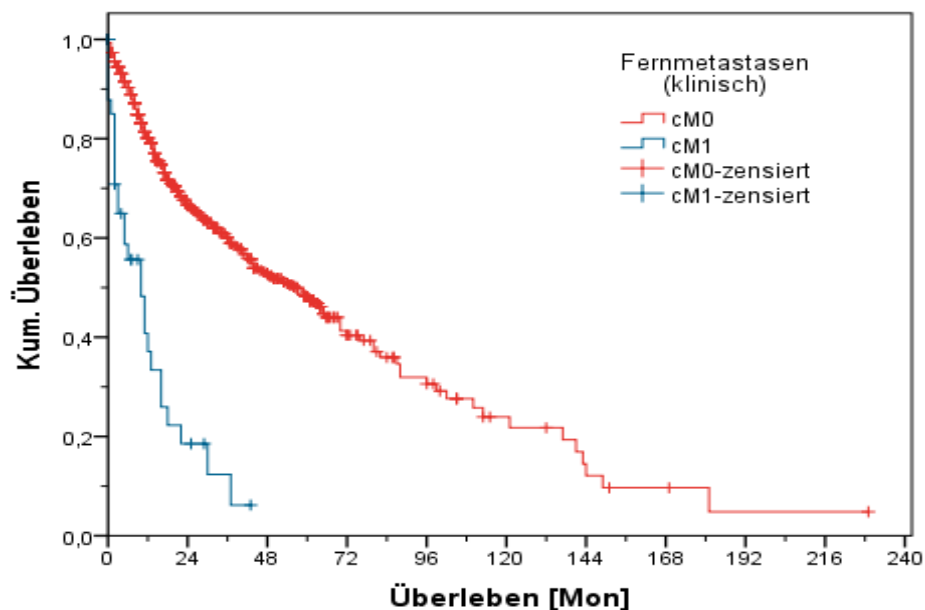
Ähnliche Daten finden sich auch bei dem Vergleich des Überlebens in Bezug auf den klinischen Nodalstatus (Mittelwert des Überlebens bei cN0=103 Monate, cN1=80 Monate, cN2=44 Monate, cN3=35 Monate). Alle

pathologischen Nodalstadien unterscheiden sich signifikant im Überleben (Log-Rang-Test) (s. Abb.16).



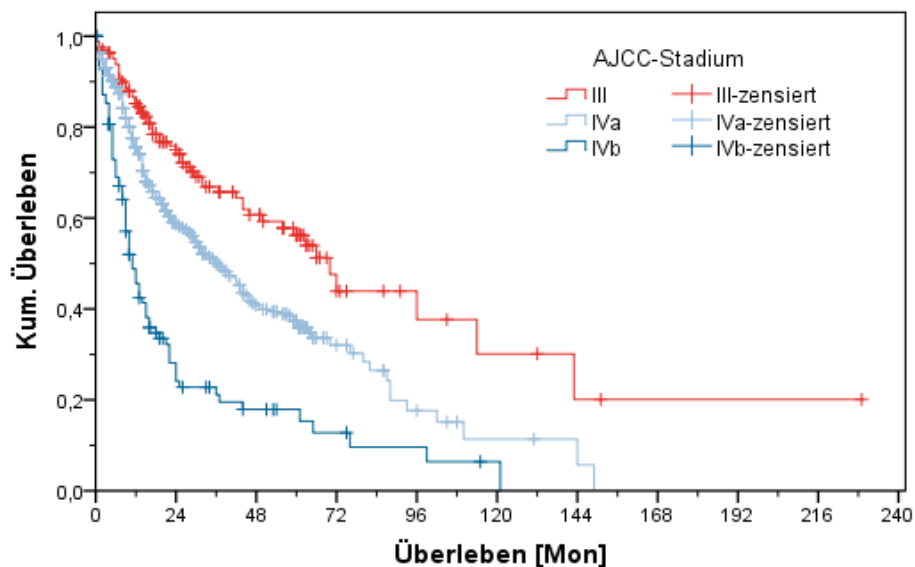
(Abb. 16: Überleben nach cN-Status)

Der größte Unterschied zeigt sich erwartungsgemäß bei dem Vergleich des Fernmetastasenstatus. So zeigten Patienten mit M0-Status ein mittleres Überleben von 72 Monaten im Vergleich zu nur 13 Monaten bei klinisch gesichertem M1-Status. Patienten mit klinischem Fernmetastasenstatus M1 haben ein signifikant schlechteres Überleben (Log-Rang-Test, $p < 0,001$) (s. Abb. 17).



(Abb.17: Überleben nach cM-Stadium)

In dieser Arbeit möchten wir besonders auf die höheren Tumorstadien eingehen. In den Stadien nach AJCC III-IVB zeigt sich nunmehr ein mittleres Überleben von 58 Monaten. Vergleicht man die einzelnen Stadien, so zeigen sich drastische Unterschiede. Liegt das mittlere Überleben im Stadium III noch bei 93 Monaten, so sinkt dieses auf 52 Monate im Stadium IVA und auf 26 Monate im Stadium IVB, wobei das Stadium IVC ausgeschlossen bleibt, da es hier per definitionem keinen kurativen Therapieansatz gibt (s. Abb. 18).



(Abb. 18: Überleben nach AJCC-Stadium)

4.5 Einfluss von Noxen auf die Entstehung eines Rezidivs

Die Entstehung von Tumoren wird durch den Konsum von Alkohol und Nikotin deutlich provoziert und wurde bereits oben diskutiert und im Rahmen unserer Studie an anderer Stelle beschrieben¹⁶⁷. So fand sich auch in unseren Patientendaten bei 82,3% ein erhöhter Alkoholkonsum und bei 79,5% ein Nikotinabusus.

Auch bei der Entstehung von Rezidiven konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test $p < 0,001$). So ist die Chance, kein Rezidiv zu bekommen bei Patienten die keinen Alkohol konsumieren fast dreimal (Odds Ratio 2,9, 95%-KI=2,1; 4,1) höher als bei Patienten die Alkohol zu sich nehmen. Ebenso zeigte sich, dass Nikotinkonsum einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Rezidivs hat. Raucher besitzen ein mehr als doppelt so hohes Risiko an einem Rezidiv zu erkranken als Nichtraucher (Odds Ratio 2,2; 95%-KI = 1,5; 3,3).

Alkohol * Rezidiv

Kreuztabelle

			Rezidiv		Gesamt
			nein	ja	
Alkohol	nein	Anzahl	120	66	186
		% innerhalb von Alkohol	64,5%	35,5%	100,0%
	ja	Anzahl	237	379	616
		% innerhalb von Alkohol	38,5%	61,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl		357	445	802
	% innerhalb von Alkohol		44,5%	55,5%	100,0%

(Tab. 6: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von Alkoholkonsum)

Nikotinabusus * Rezidiv**Kreuztabelle**

			Rezidiv		Gesamt
			nein	ja	
Nikotinabusus	nein	Anzahl	83	52	135
		% innerhalb von Nikotinabusus	61,5%	38,5%	100,0%
	ja	Anzahl	275	386	661
		% innerhalb von Nikotinabusus	41,6%	58,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	358	438	796
		% innerhalb von Nikotinabusus	45,0%	55,0%	100,0%

(Tab. 7: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von Nikotinkonsum)

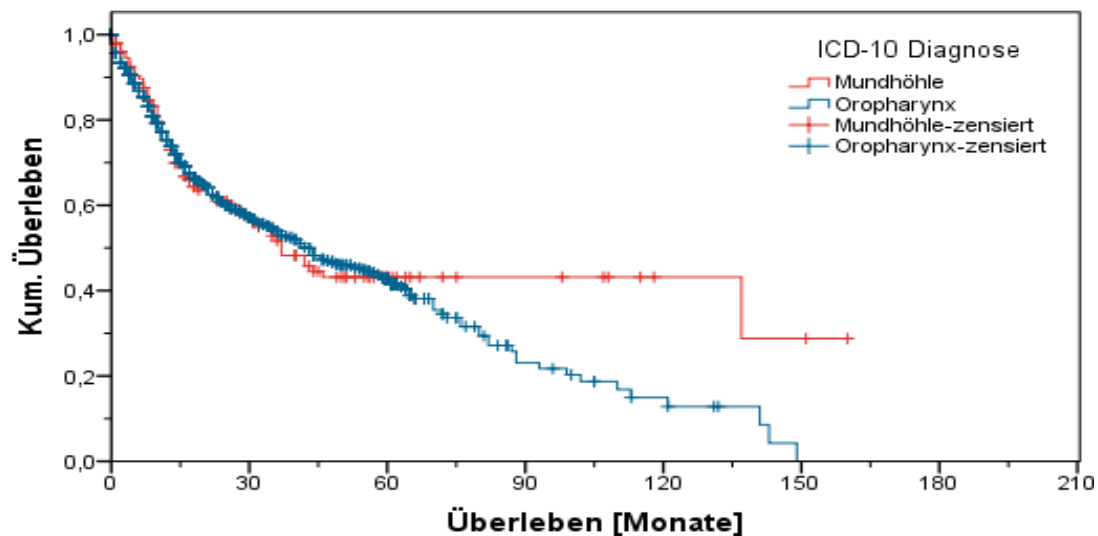
4.6 Überleben nach Lokalisation

Im Sinne einer ständigen Qualitätssicherung ist eine Überprüfung der Effektivität der verschiedenen Therapieansätze in der Medizin essenziell.

Da das von uns untersuchte Patientenkollektel sowohl Personen mit Mundhöhlenkarzinomen als auch Patienten mit Oropharynxkarzinomen beinhaltet, ist eine Unterscheidung dieser Untergruppen sinnvoll, wobei insgesamt 157 Patienten die Diagnose eines Mundhöhlenkarzinoms und 886 Patienten die Diagnose eines Oropharynxkarzinoms zugeordnet werden konnten.

Die 1-JÜR lag bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom bei 75,2%, die 2-JÜR bei 60,9% und die 5-JÜR bei 43,2%. Bei Patienten mit einem Oropharynxkarzinom lag die 1-JÜR bei 77,1%, die 2-JÜR bei 61,9% und die 5-JÜR bei 42,7%. Es zeigte sich somit, dass ca. 40% der Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung tumorbedingt verstarben.

Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Erkrankungen im Überleben nachweisbar (Log-Rang-Test, $p=0,406$) (s. Abb. 19).



(Abb. 19: Überleben nach Tumor-Lokalisation)

4.7 Überleben in Abhängigkeit der Primärtherapie

Der Vergleich verschiedener Therapieoptionen und der daraus resultierenden Überlebensvorteile ist zur Qualitätssicherung sinnvoll.

Wir führten eine Analyse der kurativen Therapieansätze aufgeteilt in die verschiedenen Stadien der Erkrankung nach UICC/AJCC durch. Die kurativen Therapieansätze unterscheiden sich in alleinige Operation (OP), alleinige Radiatio (RT), kombinierte Radiochemotherapie (RCT) und Operation mit adjuvanter Radio(chemo)therapie (OP+RT/RCT).

Es finden sich in einigen Stadien nur sehr kleine Therapiegruppen, weshalb ein Unterschied in der Wirksamkeit der verschiedenen Therapieoptionen nicht sicher nachgewiesen werden kann.

Führt man nun einen Vergleich der kurativen Therapieansätze in den verschiedenen Stadien durch, so zeigen sich insbesondere in den niedrigen Stadien meist keine signifikanten Unterschiede im Überleben.

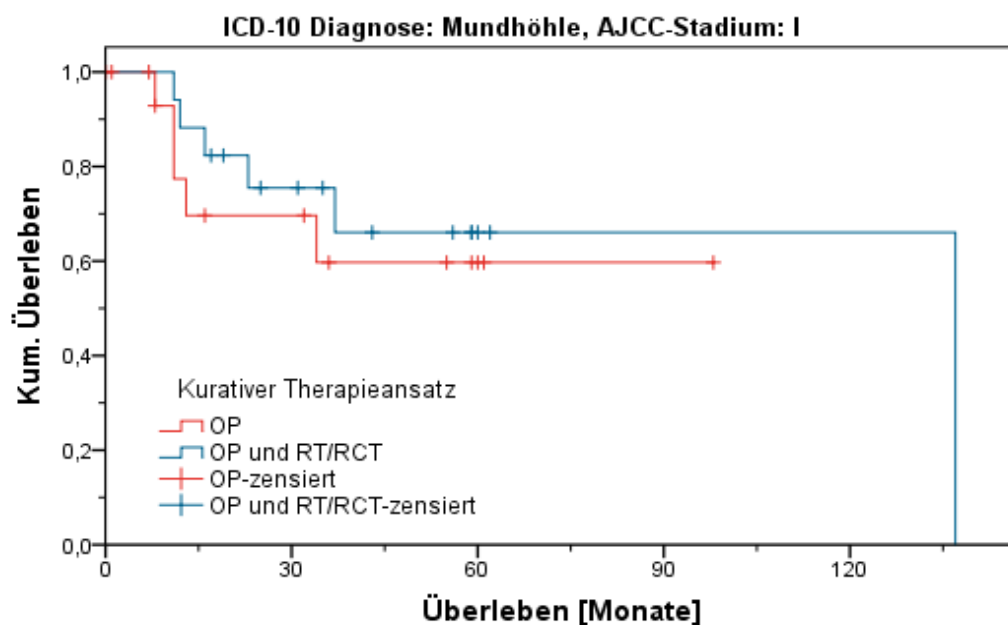
Zuordnung zu Therapieoptionen:

ICD-10 Diagnose	UICC/AJCC-Stadium	kurative Therapie	Gesamtzahl
Mundhöhle	I	OP	18
		OP und RT/RCT	17
		Gesamt	35
	II	OP	8
		RT	1
		RCT	1
		OP und RT/RCT	15
		Gesamt	25
	III	OP	7
		RT	2
		RCT	2
		OP und RT/RCT	14
		Gesamt	25
	IV	OP	4
		RT	14
		RCT	9
		OP und RT/RCT	21
		Gesamt	48
Oropharynx	I	OP	40
		RT	1
		OP und RT/RCT	37
		Gesamt	78
	II	OP	21
		RT	1
		RCT	2
		OP und RT/RCT	54
		Gesamt	78
	III	OP	15
		RT	12
		RCT	9
		OP und RT/RCT	82
		Gesamt	118
	IV	OP	39
		RT	100
		RCT	83
		OP und RT/RCT	266
		Gesamt	488

(Tab. 8: Zuordnung zu Primärtherapie)

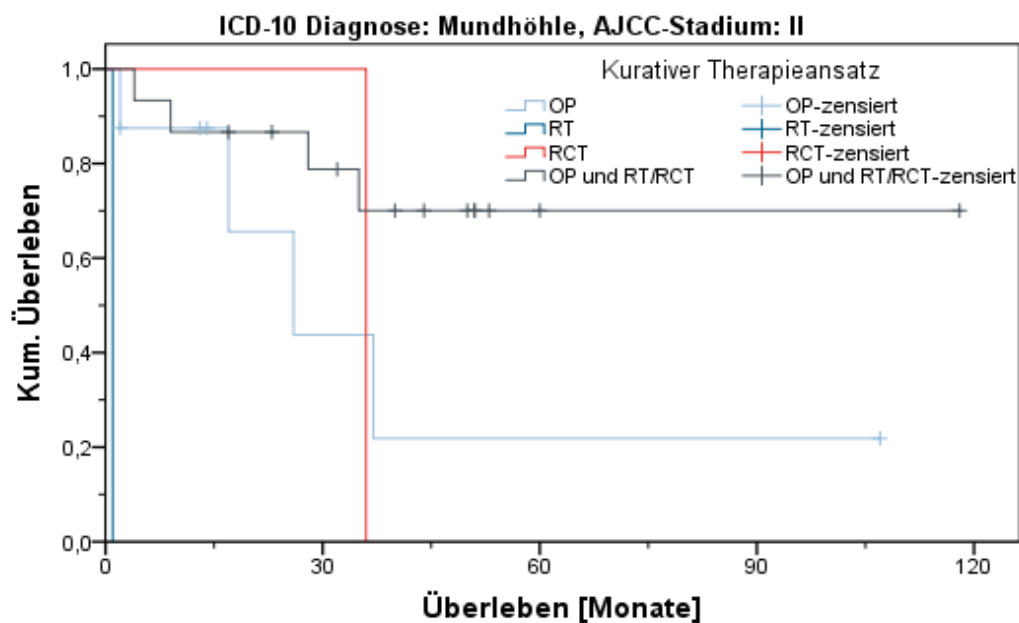
4.7.1 Mundhöhle

In den niedrigen Stadien I und II nach UICC/AJCC erhielten die Patienten vorrangig eine operative Therapie, welche zum Teil von einer adjuvante Radio(chemo)therapie gefolgt war. Die 5-JÜR von Mundhöhlenkarzinomen im Stadium I lag bei 59,7% nach OP und bei 66,1% nach OP+RT/RCT. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben festgestellt werden (s. Abb. 20).



(Abb. 20: Überleben Stadium I Mundhöhlenkarzinom)

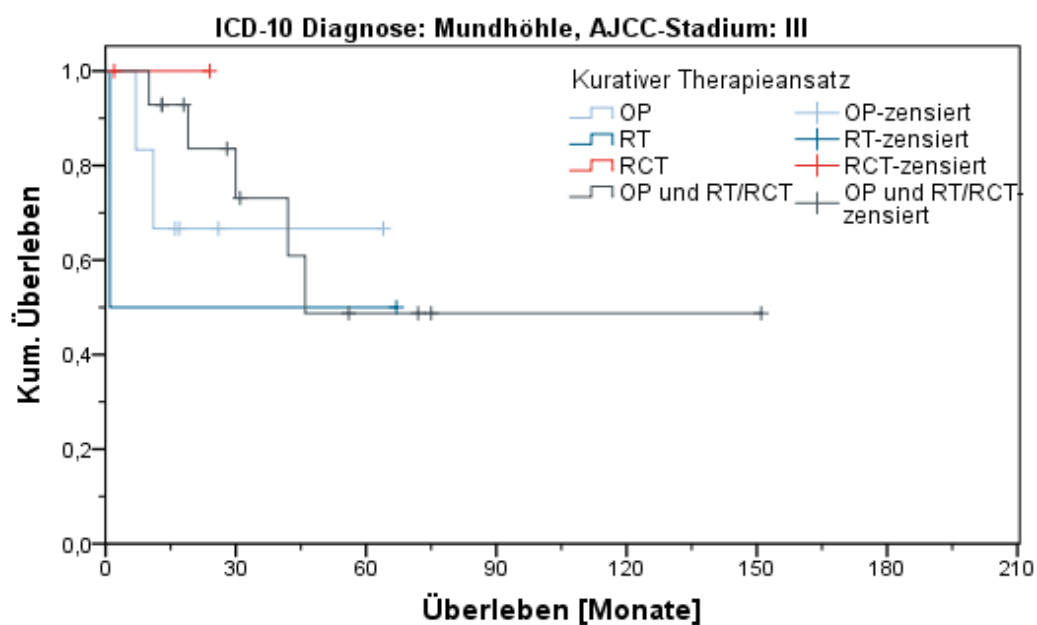
Eine ähnliche Tendenz findet sich bei den Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen im Stadium II (s. Abb. 21). Es konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben der verschiedenen Therapieoptionen festgestellt werden.



(Abb. 21: Überleben Stadium II Mundhöhlenkarzinom)

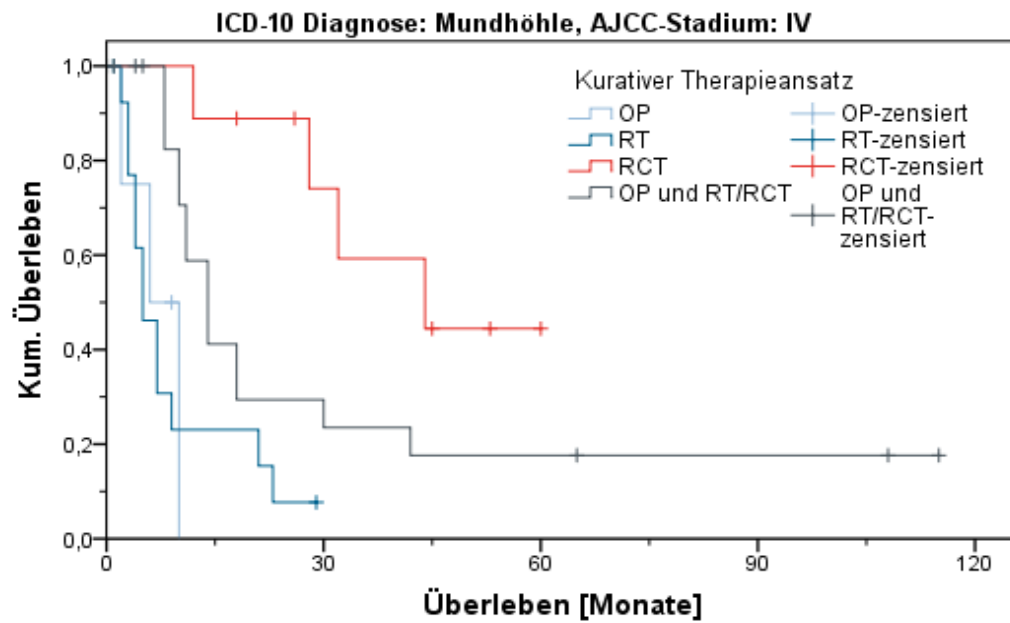
Im Stadium III erhielten die meisten Patienten eine OP+RT/RCT (s. Tab.)

Bei der Auswertung der Mundhöhlenkarzinome Stadium III kann aufgrund der geringen Fallzahl keine ausreichende Aussage getroffen werden.



(Abb. 22: Überleben Stadium III Mundhöhle)

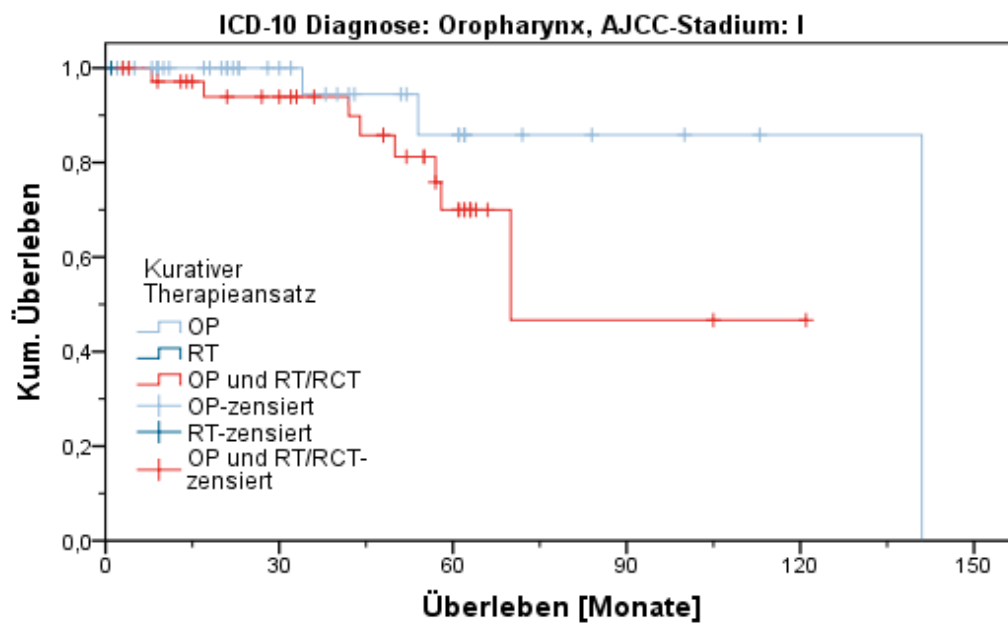
Im Stadium IV von Mundhöhlenkarzinomen zeichnet sich eine bessere Überlebenstendenz einer kombinierten Radiochemotherapie vor einer multimodalen Therapie mit Operation ab. Eine geringe Patientenanzahl in den verschiedenen Therapiegruppen ermöglicht keine signifikante Aussage (s. Abb. 23).



(Abb. 23: Überleben Stadium IV Mundhöhlenkarzinom)

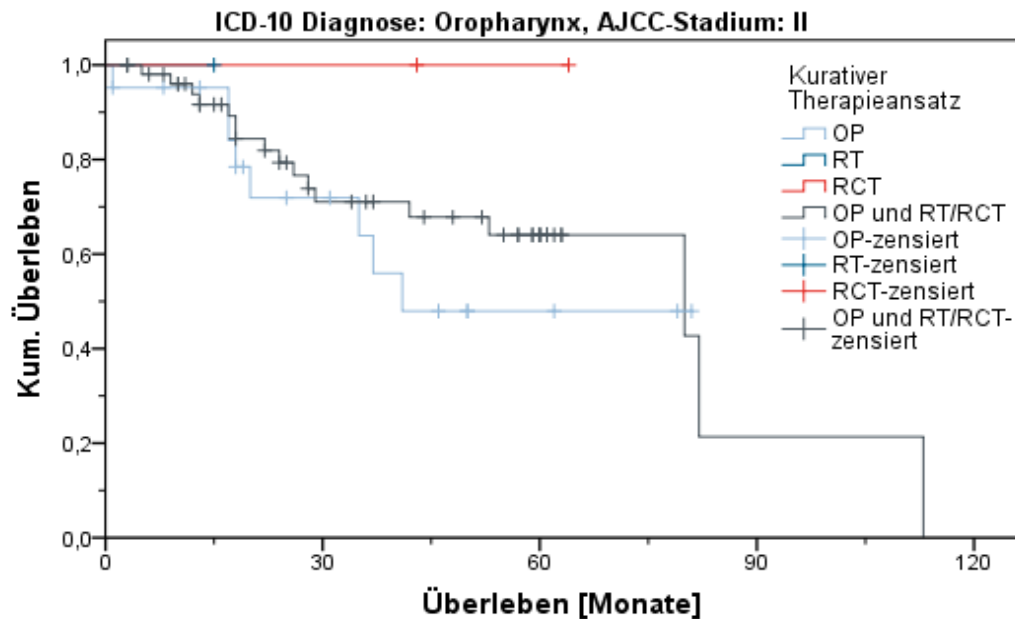
4.7.2 Oropharynx

Bei der Analyse der Oropharynxkarzinome Stadium I fand sich eine 5-JÜR von 85,9% nach alleiniger OP, 70% nach OP+RT/RCT, wobei hier keine ausreichende Signifikanz festgestellt wurde (s. Abb. 24).



(Abb. 24: Überleben Stadium I Oropharynxkarzinom)

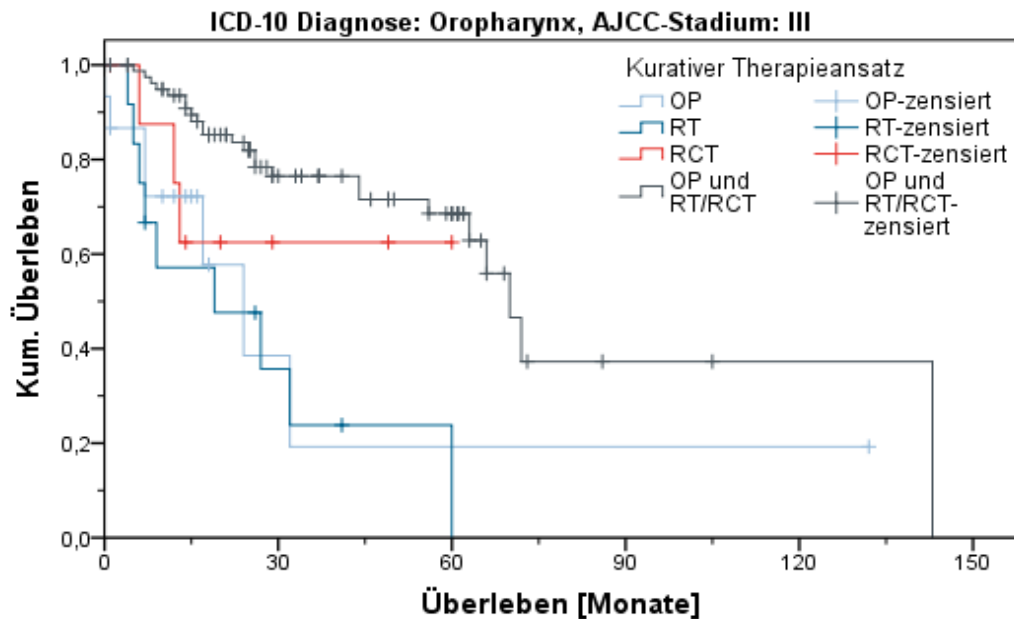
Auch im Stadium II nach AJCC finden sich nur sehr kleine Gruppen bei den Therapieoptionen primäre RCT und alleinige RT. Die 5-JÜR lag nach alleiniger OP eines Oropharynxkarzinoms bei 47,9% und bei 64% nach OP+RT/RCT (s. Abb. 25).



(Abb. 25: Überleben Stadium II Oropharynxkarzinom)

Die 5-JÜR von Patienten mit Oropharynxkarzinomen Stadium III, welche eine OP sowie eine adjuvante Therapie erhielten, lag bei 68,6%, hingegen lag die 5-JÜR nach kombinierter Radiochemotherapie bei 62,5% (s. Abb. 24). Die Gruppen der anderen Primärtherapien erscheinen zu klein, sodass ein Vergleich nicht sinnvoll möglich ist.

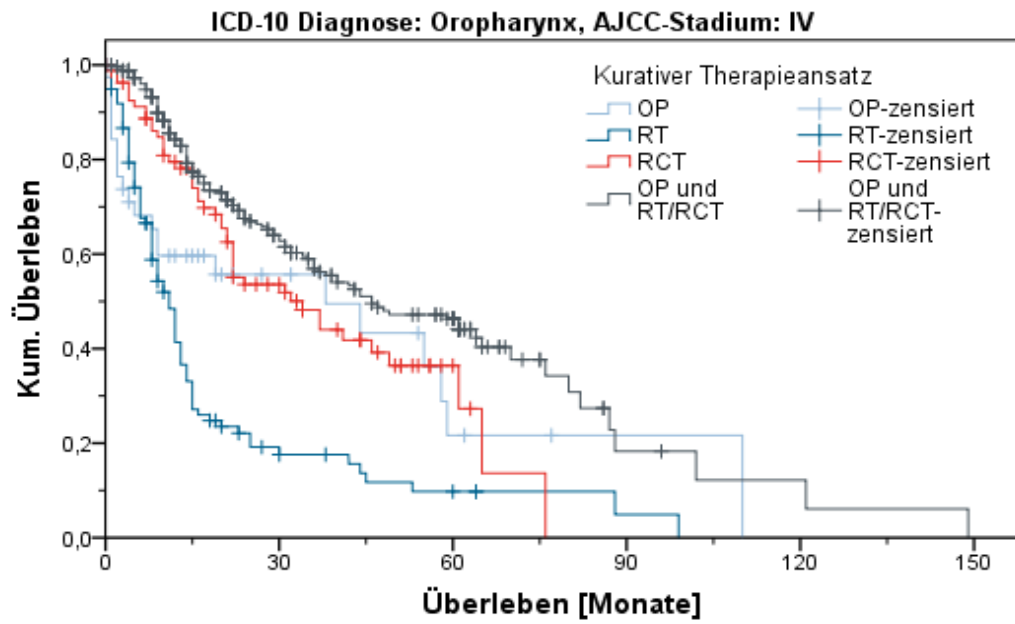
Der Vorteil einer kombinierten operativen und adjuvanten Therapie bei Oropharynxkarzinomen im Stadium III gegenüber einer alleinigen Operation und gegenüber einer alleinigen Radiatio konnte signifikant nachgewiesen werden ($p = < 0,05$), wobei Fehler zweiter Art aufgrund der Vorauswahl der Patienten in den einzelnen Therapiegruppen (s.o.) nicht ausgeschlossen sind (s. Abb. 26).



(Abb. 26: Überleben Stadium III Oropharynxkarzinom)

Im Stadium IV nach UICC/AJCC lag die 5-JÜR von Patienten mit Oropharynxkarzinomen nach alleiniger Radiatio bei 9,8%, nach kombinierter primärer Radiochemotherapie bei 36,4% und nach Operation mit adjuvanter Radio(chemo)therapie bei 46,3%. Bei Karzinomen des Stadium IV ist davon auszugehen, dass Patienten, die eine alleinige Operation als Therapie erhielten einer Negativselektion unterliegen, da sie die ursprünglich geplante adjuvante Therapie nach Operation nicht mehr erhalten haben.

Der Vorteil einer kombinierten operativen und adjuvanten Radio(chemo)therapie gegenüber allen anderen Therapieoptionen konnte signifikant nachgewiesen werden. Ebenso wurde ein signifikanter Vorteil einer primären Radiochemotherapie gegenüber einer primären Radiotherapie gezeigt ($p < 0,05$ Log-Rang-Test) (s. Abb. 27).

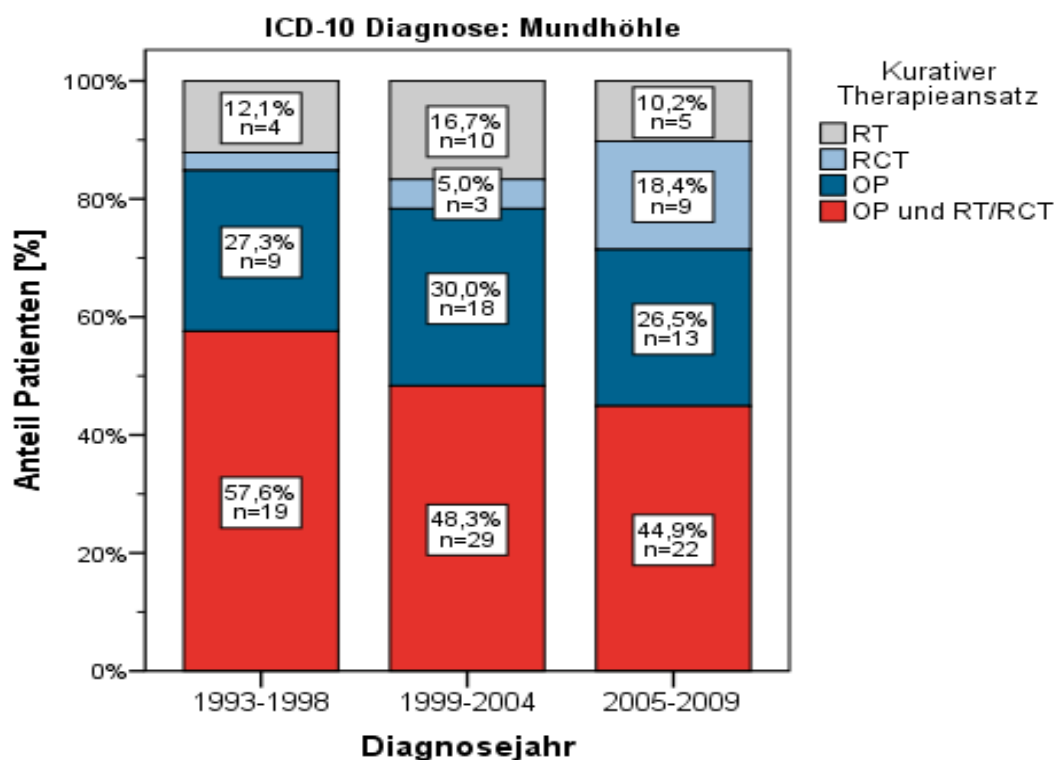


(Abb. 27: Überleben Stadium IV Oropharynxkarzinom)

4.6 Änderung der Therapieregime

4.6.1 Mundhöhle

Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen erhielten in den Jahren 1993-1998 meist eine operative Therapie mit ggf. adjuvanter Therapie (84,9% operativer Therapieansatz). Es findet sich ein leichter prozentualer Rückgang der operativen Therapie von Mundhöhlenkarzinomen in den Jahren 1999-2004 (78,3%) und 2005-2009 (71,4%). Insbesondere in den Jahren 2005-2009 findet sich ein deutlicher Anstieg der primären Radiochemotherapie zu Ungunsten der (kombiniert-) operativen Primärtherapie (71,4% operativer Therapieansatz) (s. Abb. 28).



(Abb. 28: Primärtherapie Mundhöhlenkarzinom nach Diagnosezeitraum)

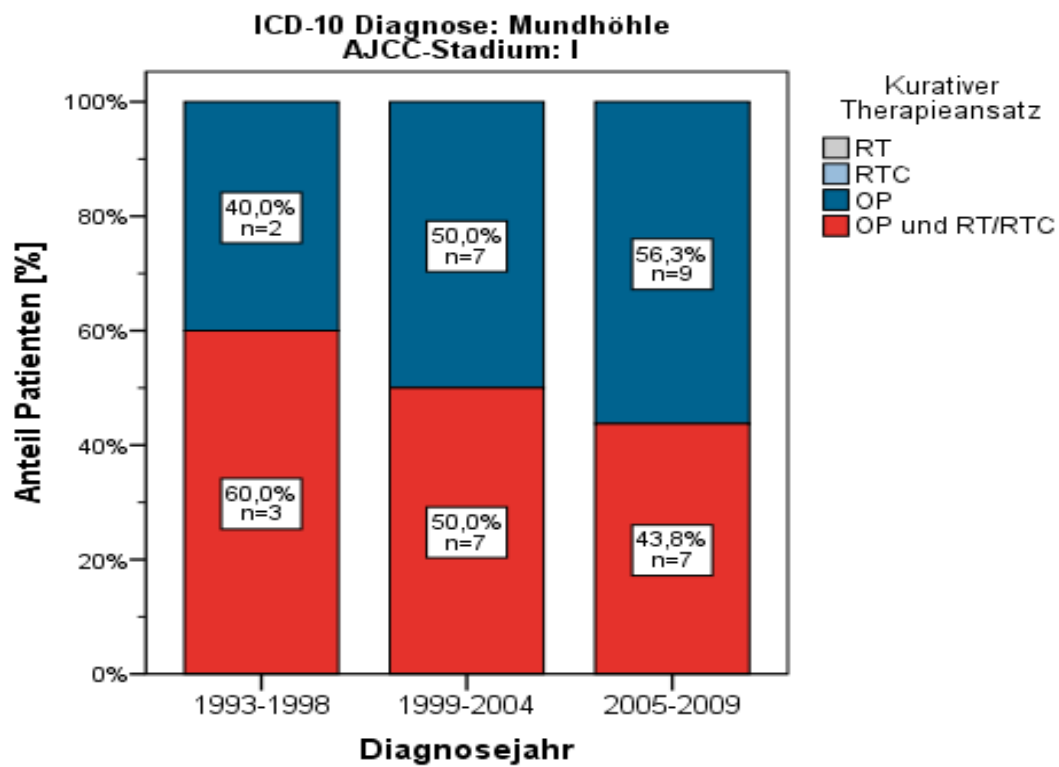
Vergleicht man nun die Therapieansätze in den verschiedenen Stadien so findet man bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom im Stadium I einen Rückgang der multimodalen Therapieansätze zu Gunsten einer operativen Monotherapie, wobei in den Stadien II und III eine operative Monotherapie in

der Neuzeit immer seltener zum Einsatz kommt. Weiterhin wurden über alle Jahre annähernd alle Patienten mit einem kleinen Mundhöhlenkarzinom operiert.

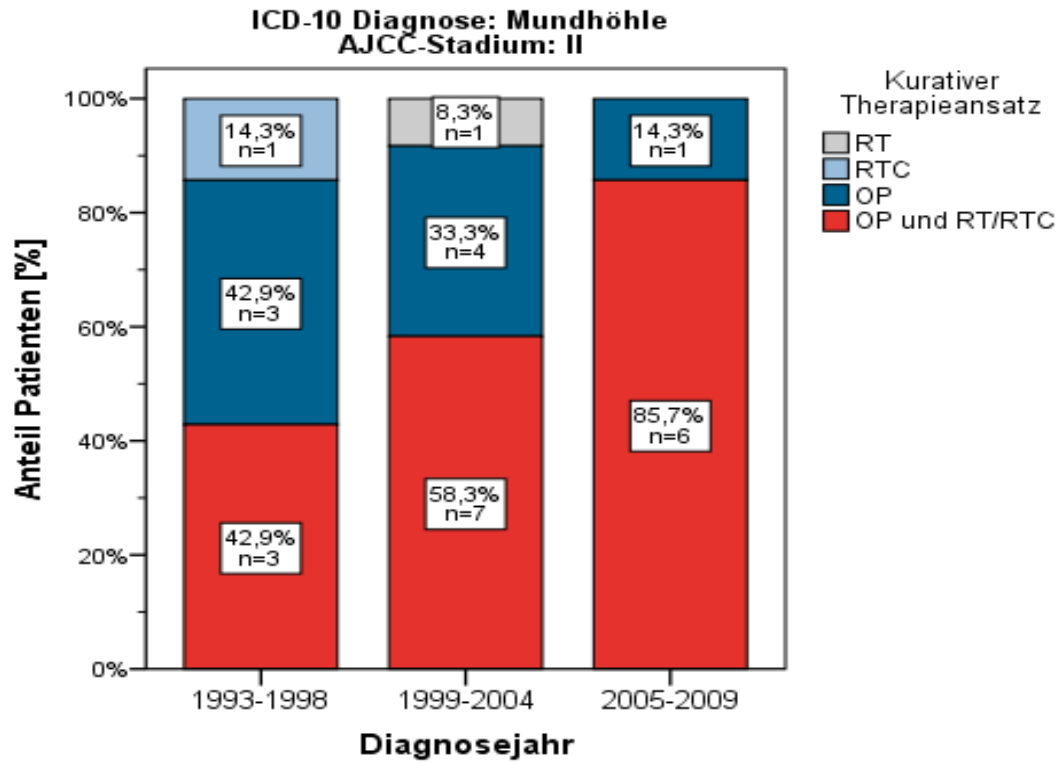
Eine primäre Radiochemotherapie wurde in den Jahren 1993-1998 einzig im Stadium II eingesetzt (14,3%). Dies findet im späteren Zeitraum keinen Einsatz mehr im Stadium II, hingegen gewinnt dieser Therapieansatz im Stadium IV an Bedeutung in den Jahren 1999-2004 (13,6%) und wird weiterhin zunehmend eingesetzt im Stadium III (25%) und IV (40%) in den Jahren 2005-2009.

Es zeigt sich ein Rückgang der kombiniert-operativen und adjuvanten Therapieansätze in den großen Stadien III-IV zu Gunsten einer primären Radio- und Radiochemotherapie in den neueren Zeiträumen. Wurden in den Jahren 1993-1998 noch 81,8% der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen im Stadium IV operiert und anschließend adjuvant radio(-chemo)therapiert, so findet dieses Vorgehen einen Rückgang auf 40,9% in den Jahren 1999-2004 und kommt 2005-2009 nur noch in 20% zum Einsatz.

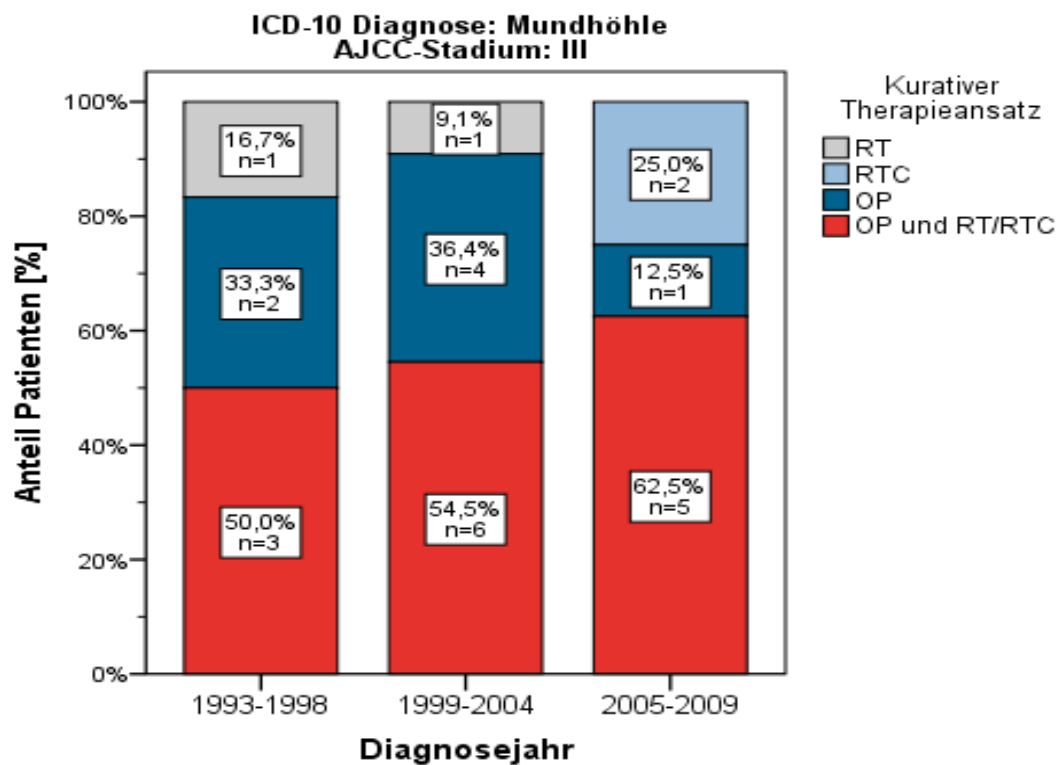
Eine kombinierte Radiochemotherapie kam in den Jahren 1993-1998 im Stadium IV nicht zum Einsatz. Nur 18,2% der Patienten erhielten eine primäre Bestrahlung. In den Jahren 1999-2004 erhielten 31,8% eine primäre Radiotherapie und 13,6% eine kombinierte Radiochemotherapie. Im Zeitraum 2005-2009 stieg der Anteil einer primären Bestrahlung auf 33,3% und einer primären Radiochemotherapie auf 40%. Die alleinige Bestrahlung kommt in der Neuzeit nur noch im Stadium IV von Mundhöhlenkarzinomen zum Einsatz (s. Abb. 29-32).



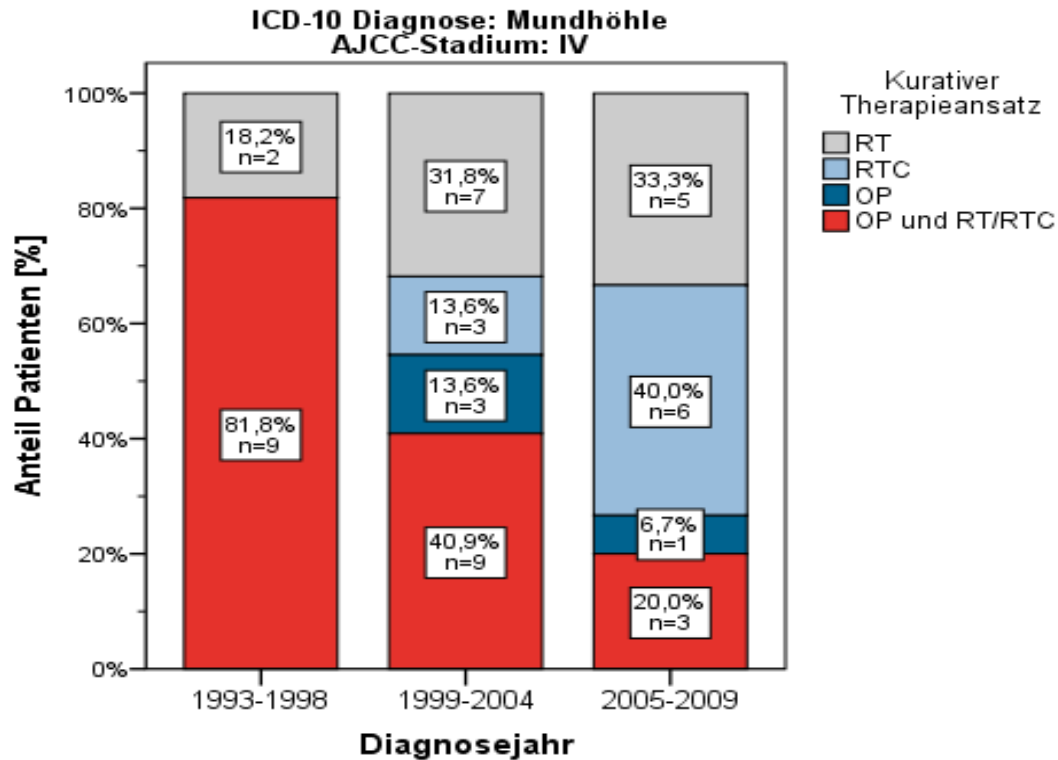
(Abb. 29: Primärtherapie Mundhöhlenkarzinom Stadium I)



(Abb. 30: Primärtherapie Mundhöhlenkarzinom Stadium II)



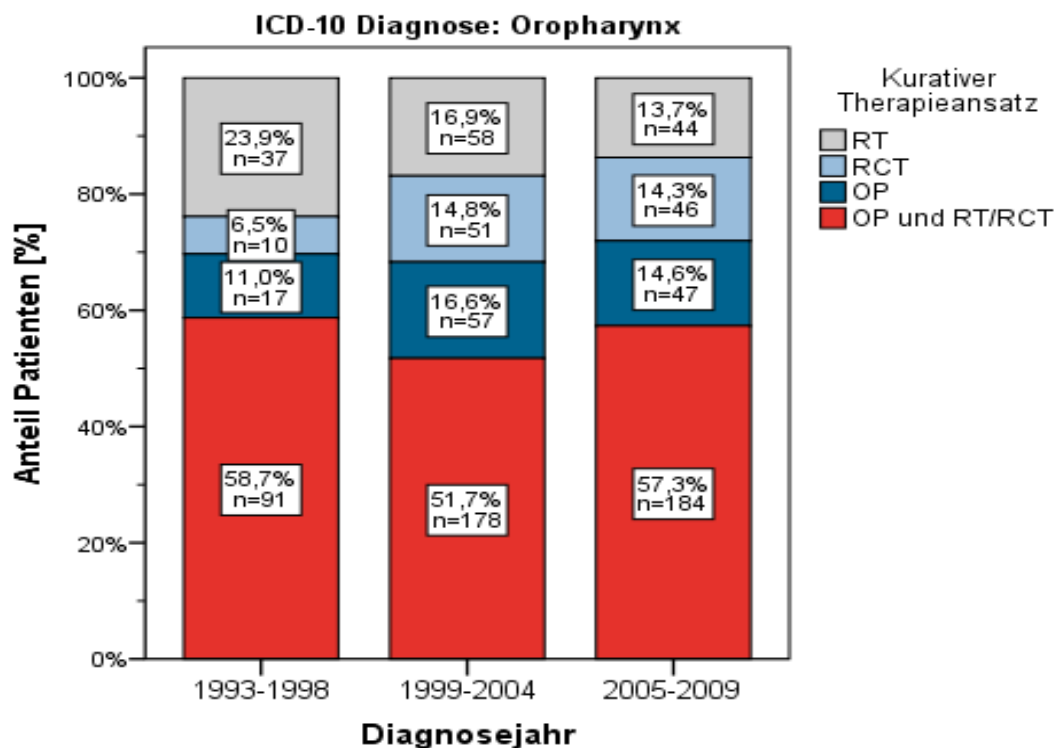
(Abb. 31: Primärtherapie Mundhöhlenkarzinom Stadium III)



(Abb. 32: Primärtherapie Mundhöhlenkarzinom Stadium IV)

4.6.2 Oropharynx

Bei Patienten mit Oropharynxtumoren ist kein Rückgang des (kombiniert) operativen Therapieansatzes zu beobachten (69,7% 1993-1998, 68,3% 1999-2004, 71,9% 2005-2009). Hier findet sich ein Anstieg der primären kombinierten Radiochemotherapie, dieser ist bereits in den Jahren 1999-2004 zu verzeichnen (6,5% 1993-1998, 14,8% 1999-2004) (s. Abb. 33).

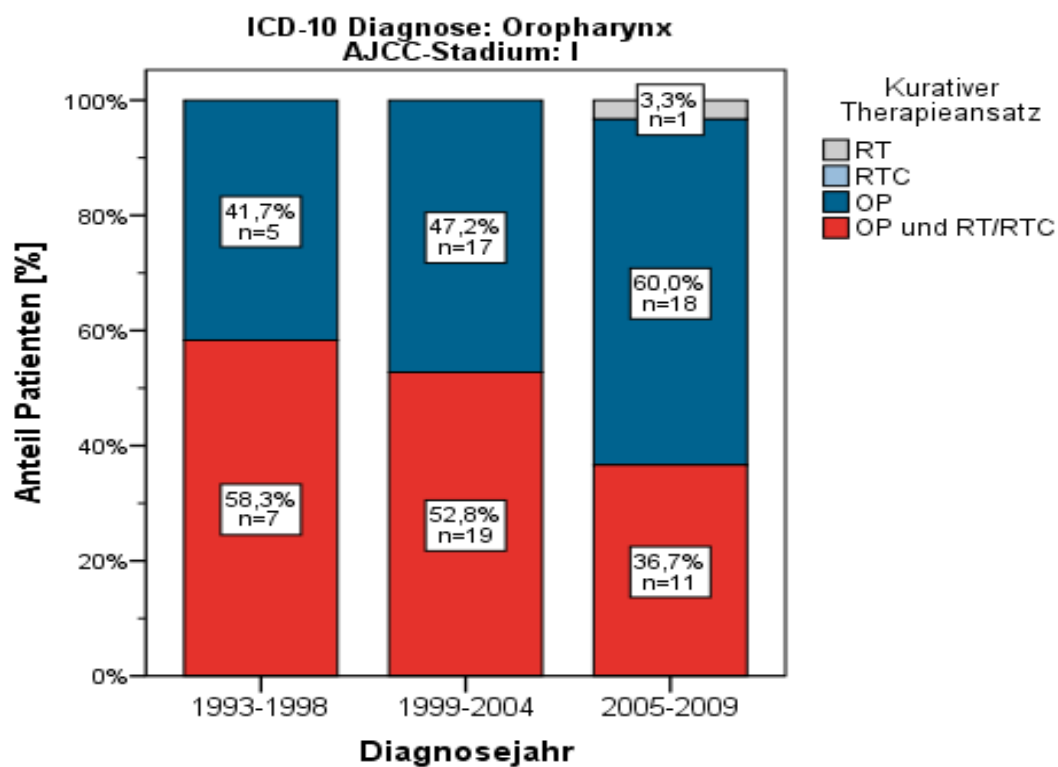


(Abb. 33: Primärtherapie Oropharynxkarzinom nach Diagnosezeitraum)

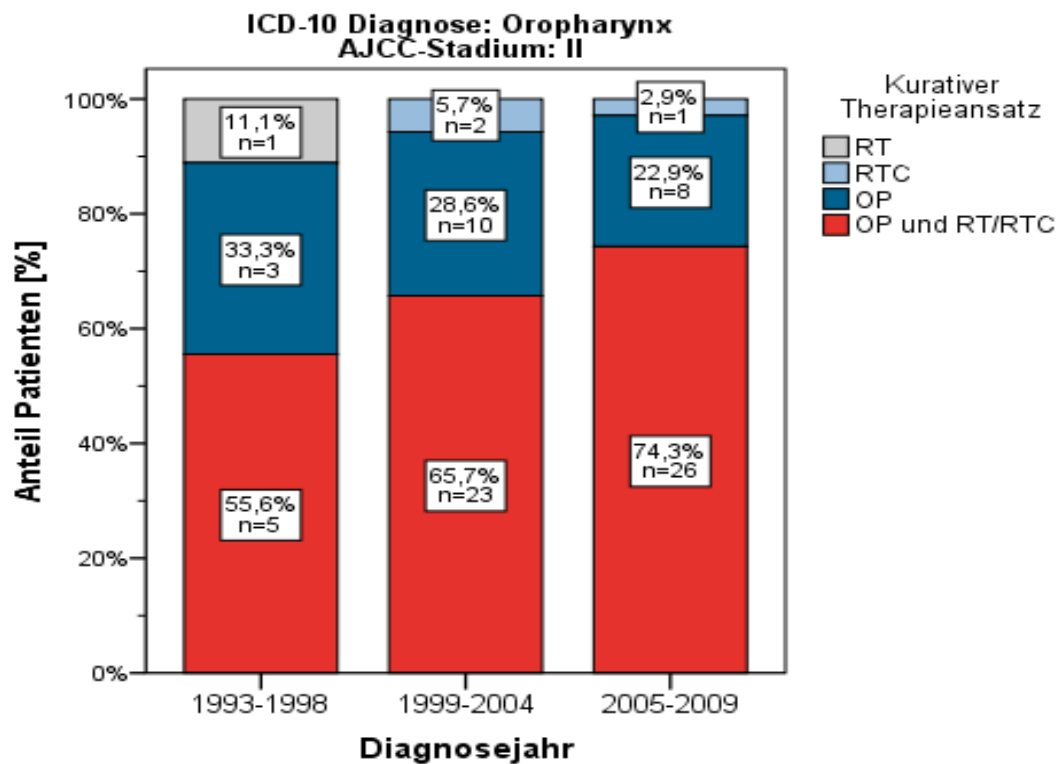
Führt man einen Vergleich für Karzinome des Oropharynx getrennt nach UICC/AJCC-Stadium durch, so zeigt sich ein Rückgang der multimodalen Therapie im Stadium I zu Gunsten einer alleinigen operativen Therapie (41,7% OP 1993-1998, 47,2% OP 1999-2004, 60% OP 2005-2009). Der Anteil an Patienten, mit alleiniger operativer Therapie in den Stadien II-IV nimmt ab.

Es zeigt sich, analog zur Analyse der Mundhöhlenkarzinome, dass annähernd alle Patienten mit einem Oropharynxkarzinom im Stadium I oder II über alle

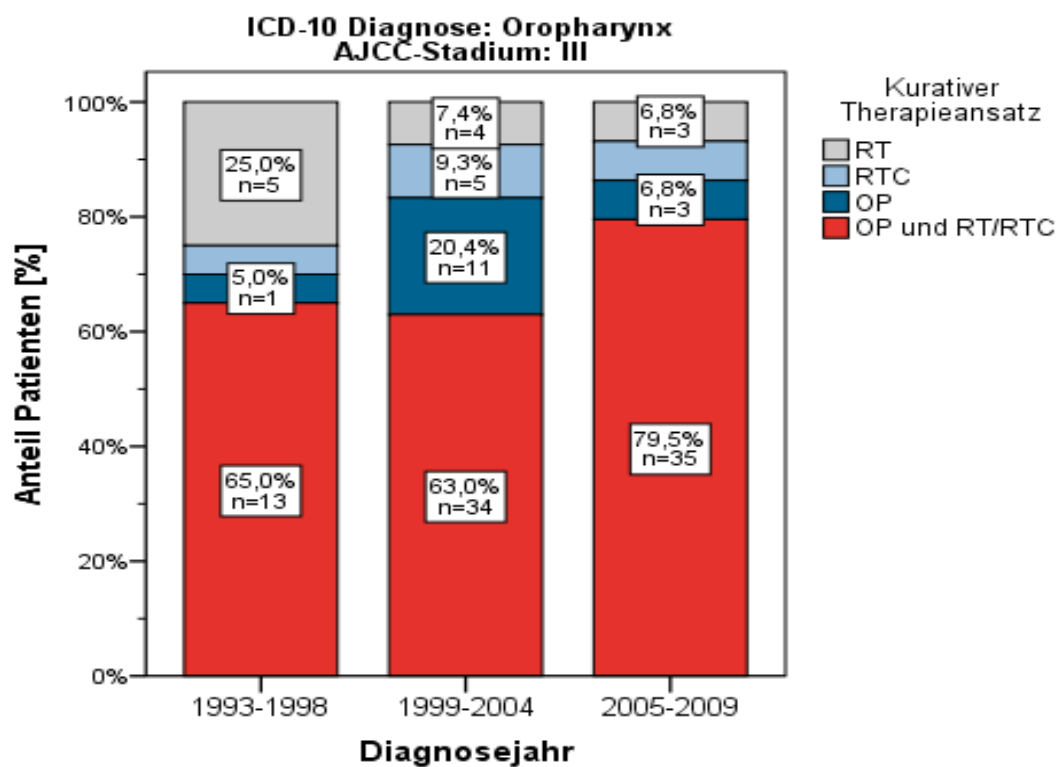
Jahre hinweg operiert wurden. Im Stadium III wurden in den letzten Jahren immer mehr Patienten operiert (70% 1993-1998, 83,4% 1999-2004, 86,3% 2005-2009). Im Stadium IV kam häufiger die primäre Radiochemotherapie zum Einsatz. Es zeigte sich eine Zunahme der primären Radiochemotherapie insbesondere in den Stadien III-IV (Stadium IV 1993-1998 6,7%, 1999-2004 20,4%, 2005-2009 19,8%) zu Ungunsten einer alleinigen Bestrahlung und einer kombiniert-operativen und radio(-chemo)therapeutischen Behandlung. Die alleinige Bestrahlung kam im Stadium III 1993-1998 bei 25% der Patienten zum Einsatz, 2005-2009 erhielten nur noch 6,8% diese Monotherapie. Im Stadium III von Oropharynxkarzinomen findet sich im Unterschied zu den Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen eine Zunahme der multimodalen kombiniert-operativen und radio(-chemo)therapeutischen Behandlung von 65% in den Jahren 1993-1998 und 63% 1999-2004 auf insgesamt 79,5% in den Jahren 2005-2009 (s. Abb. 34-37).



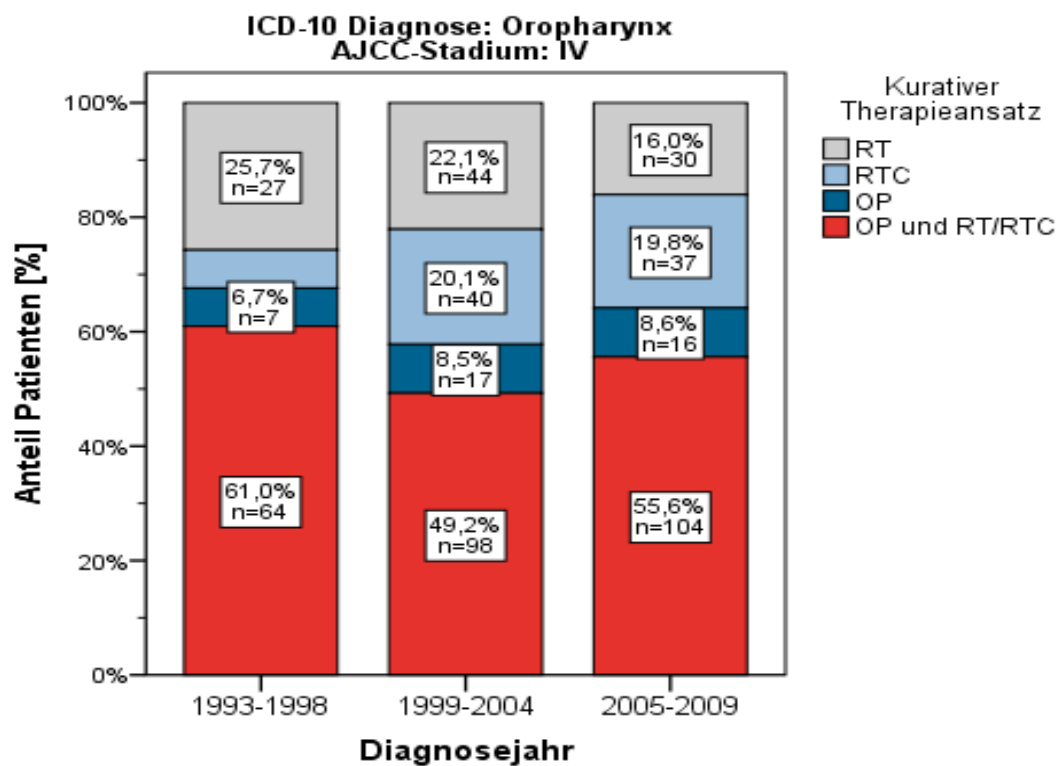
(Abb. 34: Primärtherapie Oropharynxkarzinom Stadium I)



(Abb. 35: Primärtherapie Oropharynxkarzinom Stadium II)



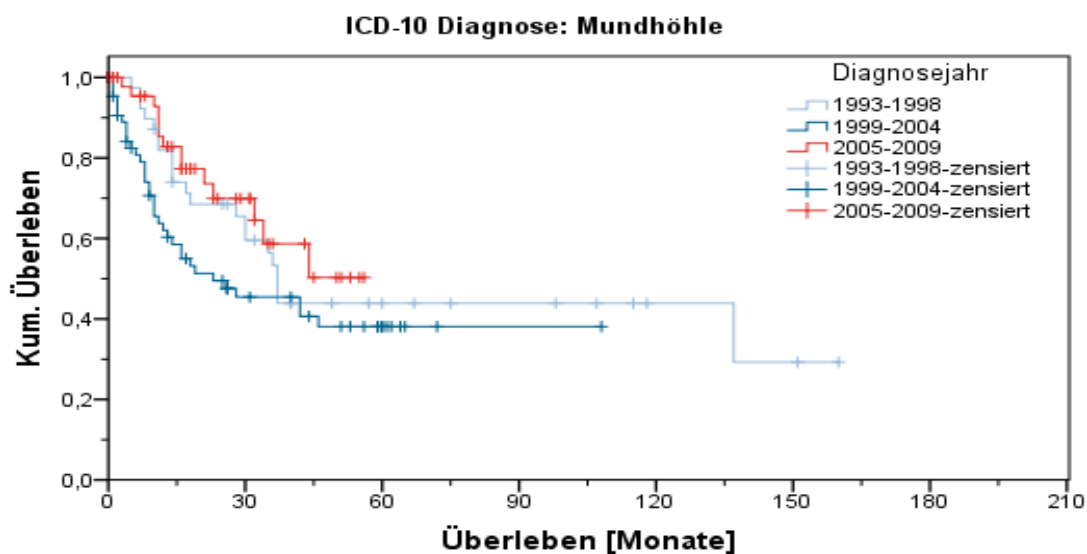
(Abb. 36: Primärtherapie Oropharynxkarzinom Stadium III)



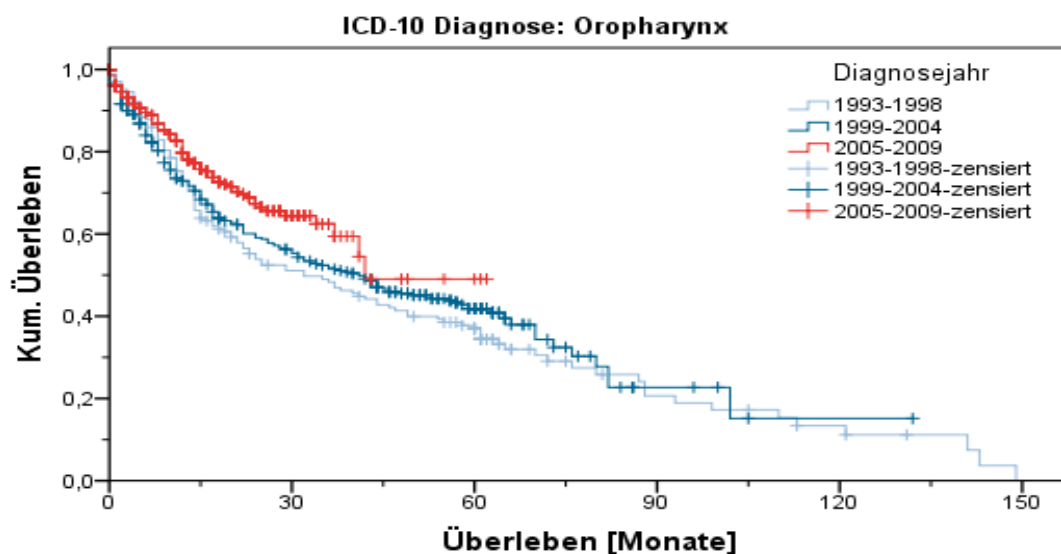
(Abb. 37: Primärtherapie Oropharynxkarzinom Stadium IV)

4.7 Überleben nach Diagnosezeitraum

Untersucht man die Überlebensdaten der Patienten nach den drei Zeiträumen 1993 bis 1997, 1998 bis 2004 und 2005 bis 2009, so zeigen, wenn man alle UICC/AJCC-Stadien gemeinsam betrachtet, die Patienten im letztgenannten Zeitraum die größten Überlebensraten, die Patienten im mittleren Zeitraum etwas geringere und die Patienten des frühesten Zeitraumes die niedrigsten Überlebensraten (s. Abb. 38-39).



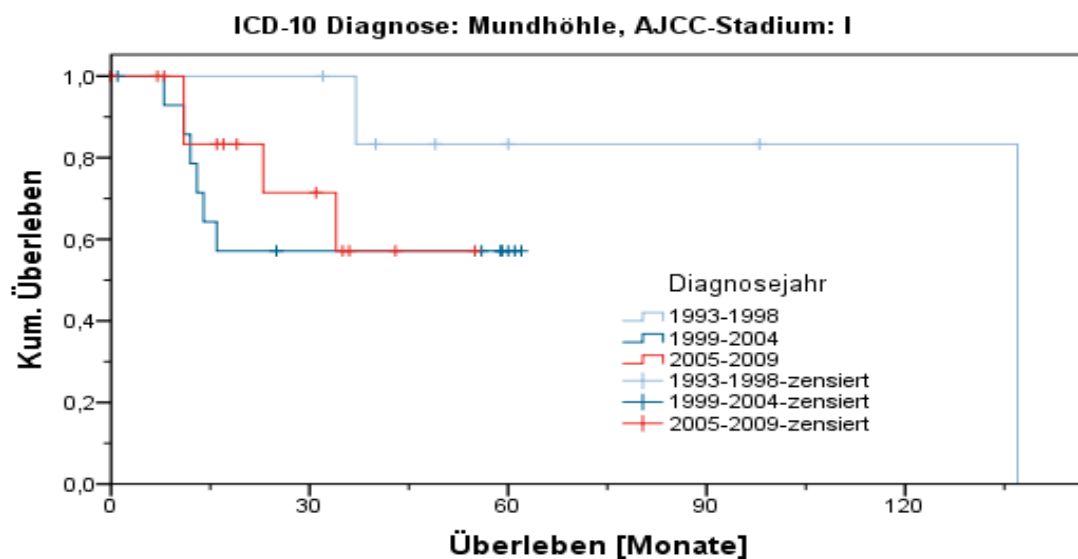
(Abb. 38: Überleben Mundhöhlenkarzinom nach Diagnosezeitraum)



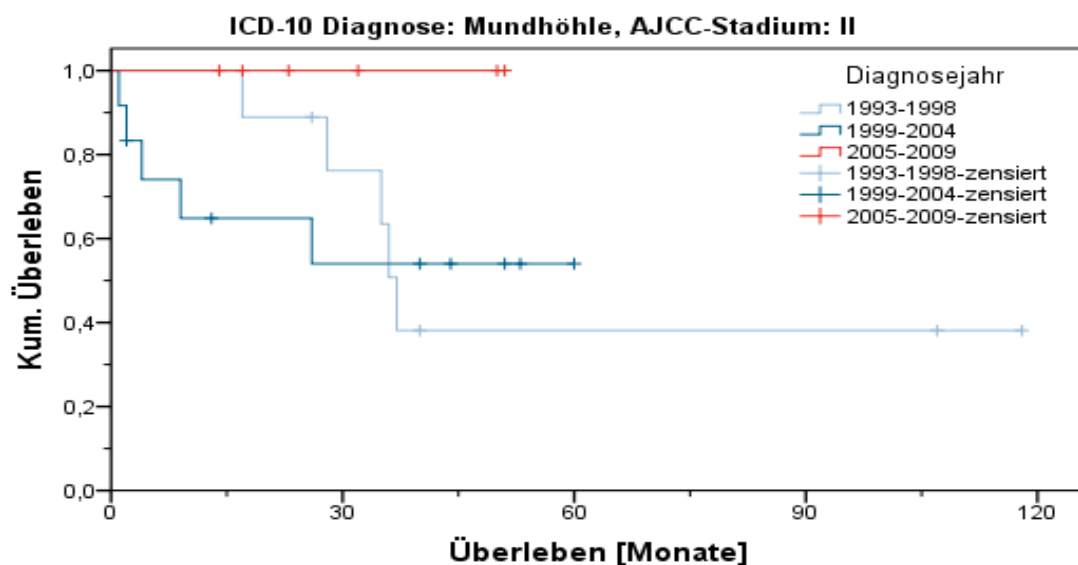
(Abb. 39: Überleben Oropharynxkarzinom nach Diagnosezeitraum)

4.7.1 Mundhöhle

Unterscheidet man zwischen den unterschiedlichen UICC/AJCC-Stadien der Tumoren, so zeigen Patienten mit Tumoren der Mundhöhle Stadium I und II weder im tumorspezifischen noch im Gesamtüberleben signifikante Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Zeiträumen des Diagnosejahres (s. Abb. 40-41).

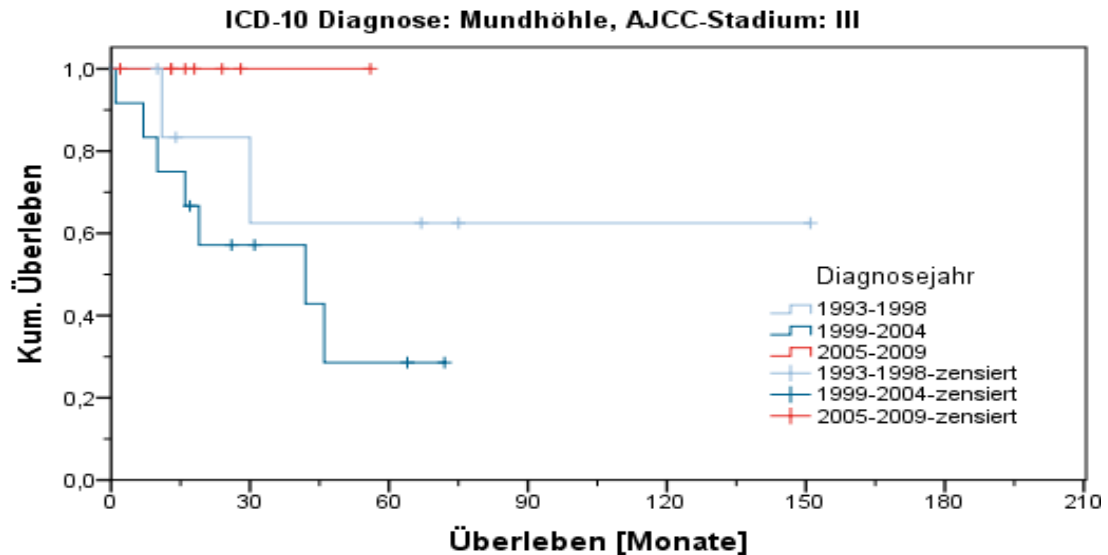


(Abb. 40: Überleben Mundhöhlenkarzinom Stadium I nach Diagnosezeitraum)



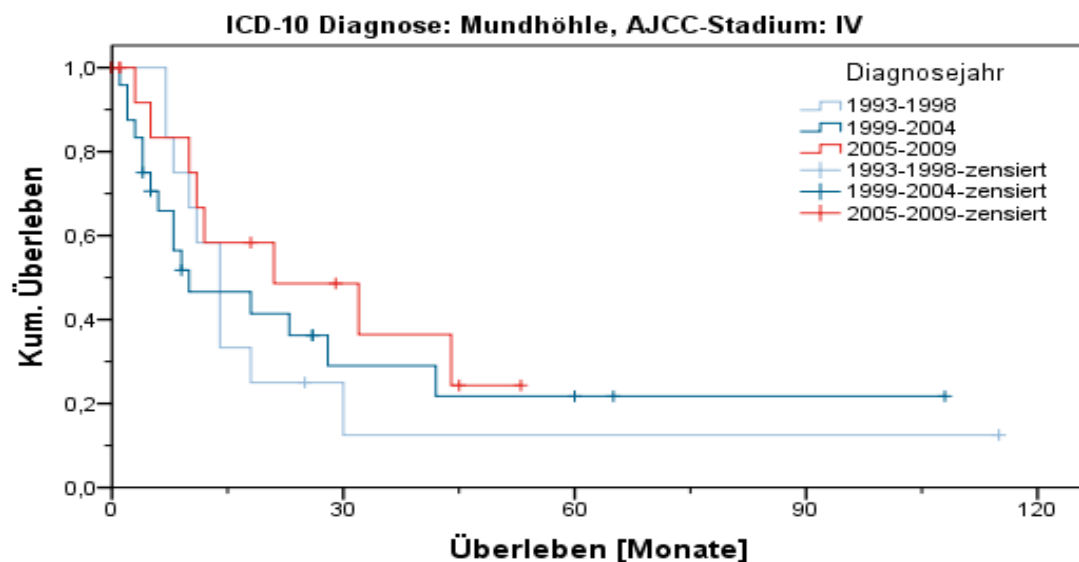
(Abb. 41: Überleben Mundhöhlenkarzinom Stadium II nach Diagnosezeitraum)

Betrachtet man die Überlebenskurven von Mundhöhlenkarzinomen im Stadium III, so findet man einen tendenziellen Überlebensvorteil der Patienten im Diagnosezeitraum 2005-2009 gegenüber den Patienten in den vorherigen Zeiträumen (s. Abb. 42). Dies zeigt jedoch keine statistische Signifikanz.



(Abb. 42: Gesamtüberleben Mundhöhlenkarzinom Stadium III nach Diagnosezeitraum)

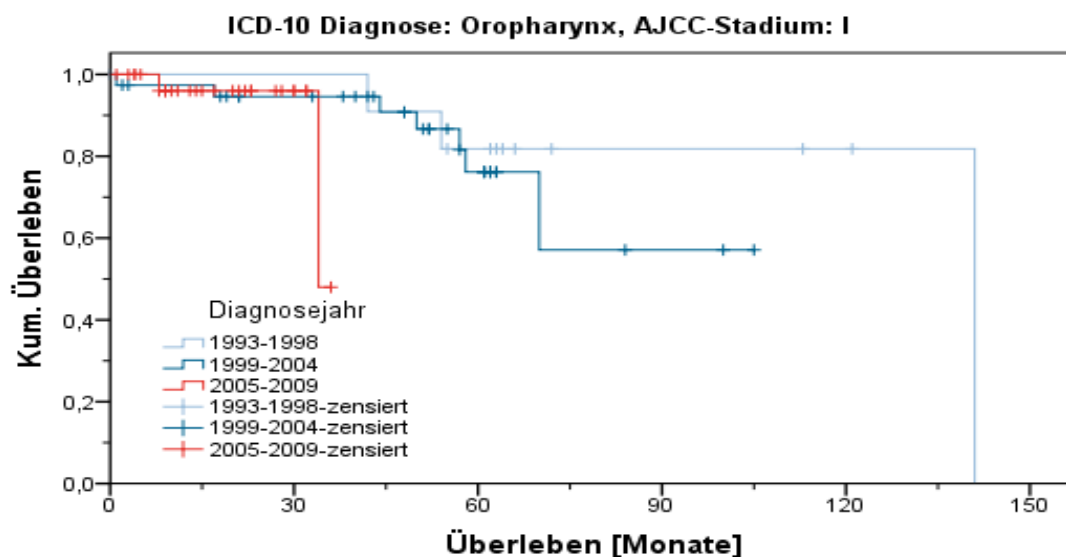
Eine ähnliche Tendenz findet sich bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen im Stadium IV (s. Abb. 43).



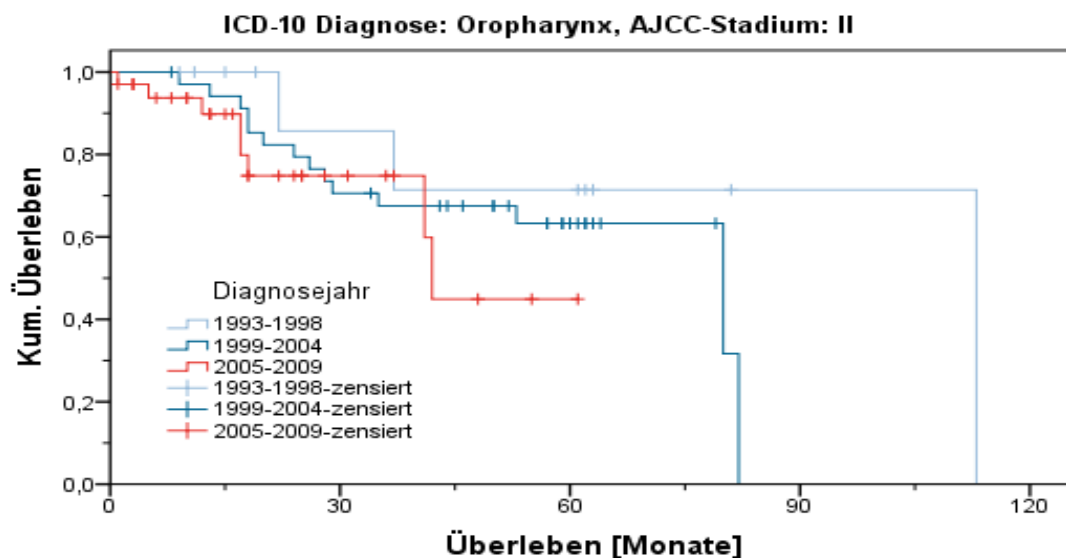
(Abb. 43: Gesamtüberleben Mundhöhlenkarzinom Stadium IV nach Diagnosezeitraum)

4.7.2 Oropharynx

In Analogie zu den Mundhöhlenkarzinomen finden sich für Karzinome des Oropharynx in den Stadien I bis II weder im tumorspezifischen noch im Gesamtüberleben signifikante Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Zeiträumen des Diagnosejahres (s. Abb. 44-46).

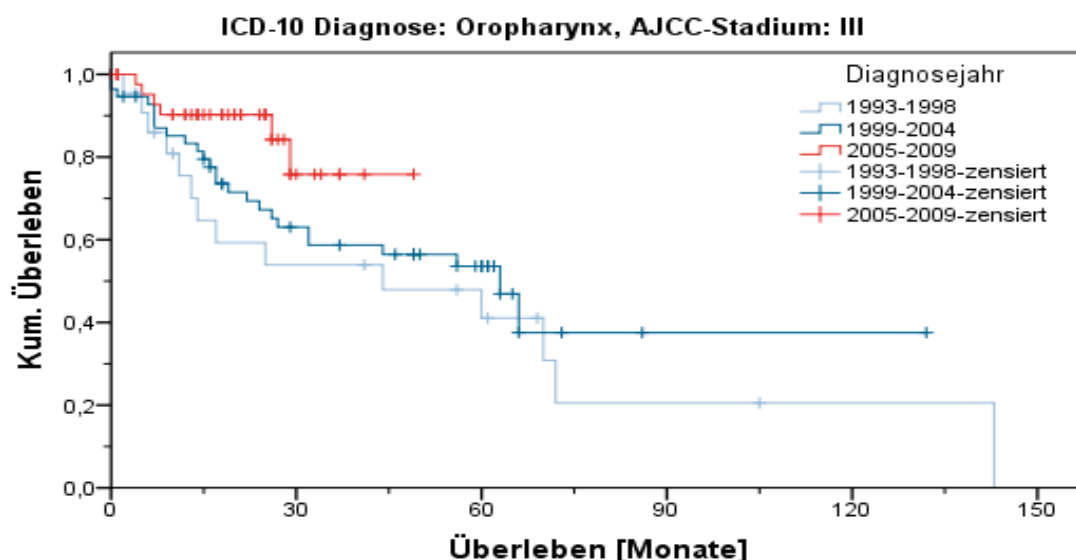


(Abb. 44: Gesamtüberleben Oropharynxkarzinom Stadium I nach Diagnosezeitraum)



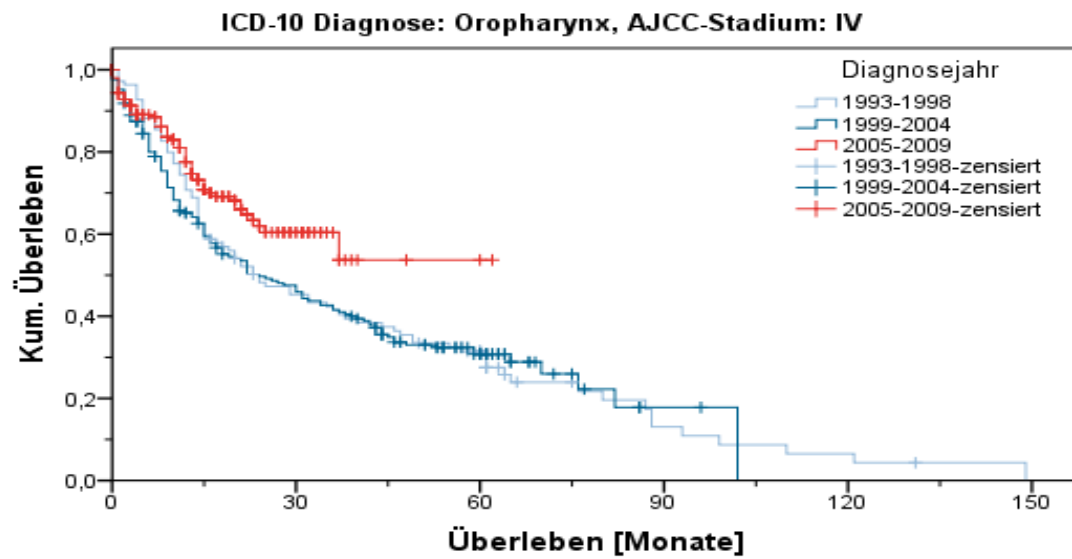
(Abb. 45: Gesamtüberleben Oropharynxkarzinom Stadium II nach Diagnosezeitraum)

Bei der Analyse der Überlebensraten von Tumoren des Oropharynx im Stadium III zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Diagnosezeitraum 2005-2009 gegenüber dem Diagnosezeitraum 1993-1998 ($p=0,02$) und ein höhere Überlebenstendenz gegenüber dem Diagnosezeitraum 1999-2004 ($p=0,06$) (s. Abb. 46).



(Abb. 46: Gesamtüberleben Oropharynxkarzinom Stadium III nach Diagnosezeitraum)

Tumoren des Oropharynx im Stadium IV, die im Zeitraum von 2005 bis 2009 diagnostiziert wurden, zeigen signifikant bessere Überlebensraten verglichen mit Tumoren des Stadium IV aus den beiden früheren Zeiträumen ($p=0,02$ 1993-1998 und $p=0,004$ 1999-2004) (s. Abb. 47). Weder für Oropharynxtumoren des Stadium III, noch für Tumoren des Stadium IV sind die Überlebensunterschiede zwischen den Zeiträumen 1993 bis 1997 und 1998 bis 2004 statistisch signifikant.



(Abb. 47: Gesamtüberleben Oropharynxkarzinom Stadium IV nach Diagnosezeitraum)

5**DISKUSSION****5.1 Inzidenzentwicklung**

Wie bereits in vielen Studien beschrieben^{8, 63, 168} finden auch wir in unseren Analysen einen deutlichen Anstieg der Prävalenz von Mundhöhlen- und Oropharynx Tumoren an der HNO-Klinik der Universität Leipzig über den Beobachtungszeitraum 1993 bis 2009 (s. Abb. 1). Eine ähnliche Tendenz wird auch in der US-amerikanischen Literatur beschrieben. In ca. 3% aller malignen Tumorerkrankungen in Deutschland und in den USA handelt es sich um Kopf-Halstumore, wobei diese weltweit 5% der malignen Tumoren ausmachen. Dies ist dadurch zu erklären, dass in Entwicklungsländern eine deutlich höhere Inzidenz zu finden ist^{169 27}.

Bei unserer Studie ist zu beachten, dass es sich um die an einer Klinik registrierten Patienten handelt. Es kann möglich sein, dass eine verstärkte Zuweisung an diese Klinik aufgrund der verstärkten Fokussierung auf Tumorerkrankungen erfolgt ist, wobei Tumorerkrankungen im HNO-Trakt zuvor eher multizentrisch behandelt wurden. Eine grobe regionale gebietsspezifische Linie ist in den Inzidenzdokumentationen der sächsischen Tumorzentren erkennbar und spiegelt einen vergleichbaren Trend wieder. Inwieweit eine verbesserte Diagnostik für das Ansteigen der Fallzahlen verantwortlich ist, lässt sich aus den zugrundeliegenden Daten nicht herleiten, da dies nicht Gegenstand unserer Analysen ist. Bei einer früheren Erkennung der Tumore würden die Stadien der Primärtumoren über die Zeit kleiner werden, was nicht der Fall ist (s. Abb. 9-10), wobei der Zeitpunkt der Ersterkennung des Tumors in erster Linie davon abhängig ist, nach welcher Beschwerdedauer der Patient den Arzt aufsucht. Insgesamt zeigte sich in unserer Studie über die Jahre hinweg eine annähernd konstante Verteilung der Stadien bei Diagnosestellung, wobei die höheren Tumorstadien deutlich überwogen (s. Abb. 9-11). In 62,7% wurde ein Tumorstadium der Kategorie IV festgelegt. Insgesamt wurden in 11,6% das Stadium I, in 10,7% das Stadium II, in 14,8% Stadium III, in 46% Stadium IVA, in 11,2% Stadium IVB und in 5,7% das Stadium IVC festgestellt. Auch andere Studien zeigen diese

späte Erkrankungsmanifestation in hohen Stadien. Kim et al. beschrieben 78% der Erstdiagnosen in einem Stadium III oder IV¹⁷⁰. In einer retrospektiven Studie von Rösli et al. fand man bei 85% der 427 Patienten ein Oropharynxkarzinom im Stadium III oder IV¹⁷¹.

Dies kann darauf hindeuten, dass eine unzureichende Sensibilisierung für die Möglichkeit einer Erkrankung mit HNSCC oder eine unzureichende Krankheitseinsicht besteht. Auch die frühe lymphogene Metastasierung ist ursächlich für die Einstufung in hohe Tumorstadien. Schlesinger-Raab et al. beschrieben, dass bereits im Stadium pT1 von Oropharynxkarzinomen bei 54% der Patienten eine Lymphknotenmetastasierung vorliegt. Bei einem Oropharynxkarzinom pT2 waren es bereits 64%, bei pT3 77% und bei einem pT4-Karzinom waren es 79%¹⁷².

5.2 Altersentwicklung

Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten in unserer Studie liegt bei 67,5 Jahren. Das Robert-Koch-Institut gibt das Durchschnittsalter bei Männern mit 61 Jahren und Frauen mit 63 Jahren an. Auch wir finden ein älteres Durchschnittsalter bei Erstmanifestation der weiblichen Patientinnen. Unsere Altersangaben weichen vermutlich von anderen Studien ab^{8, 170} da wir Patienten über einen sehr langen Beobachtungszeitraum registriert haben. Das mittlere Erkrankungsalter ist nämlich in den letzten Jahren stetig signifikant gesunken (s. Abb. 3-5).

Im Unterschied zu einem über die Jahre sinkenden Alter bei Diagnosestellung zeigt sich ein gleichbleibender Altersdurchschnitt bei Rezidivmanifestation (s. Abb.6-8). Insgesamt liegt der Altersdurchschnitt bei Rezidivmanifestation bei ca. 60 Jahren und somit unter dem Altersdurchschnitt bei Erstdiagnosestellung über alle Jahre hinweg.

Dies spricht dafür, dass Patienten mit einem jungen Alter bei Diagnosestellung ein hohes Risiko besitzen an einem Rezidiv zu erkranken.

5.3 Geschlechtsverteilung

Frauen sind insgesamt seltener betroffen als Männer, wobei hier keine signifikante prozentuelle Veränderung über die Jahre zu verzeichnen ist (s. Abb. 2). Insgesamt lag der Anteil an weiblichen Patienten in unserer Studie bei 17,2%. Diese Angaben decken sich mit den Daten in der Literatur der letzten Jahre^{8, 170}. Es zeigte sich, dass bei Frauen meist kleinere Stadien diagnostiziert (s. Abb. 11) und generell bessere Überlebensraten registriert wurden (s. Abb. 14). Dies könnte an einem durchschnittlich geringeren Konsum von Alkohol und Nikotin sowie an einem besseren Gesundheitsverständnis und einer größeren diagnostischen und therapeutischen Compliance liegen.

5.4 Diagnostik

Bei der Primärdiagnostik eines Kopf-Hals-Malignoms sollte zur Festlegung der lokalen Ausdehnung ein CT oder MRT durchgeführt werden, wobei diese Verfahren in der Literatur als gleichwertig anzusehen sind^{82, 83}. In vielen Kliniken wird routinemäßig primär ein CT angefertigt. Für eine genauere Kategorisierung des Tumors kann zusätzlich ein MRT benötigt werden, da hier z. B. die Infiltration der prävertebralen Faszie besser beurteilt werden kann. Diese Untersuchung ist mit höheren Kosten verbunden, dient jedoch der Differenzierung zwischen einem potentiell operablen oder inoperablen Tumor. In einigen Zentren hat auch die Sonographie zur Primärdiagnostik einen hohen Stellenwert. Hierzu ist die entsprechende Qualifikation der Mitarbeiter maßgeblich entscheidend¹⁷³.

Die Durchführung einer diagnostischen Panendoskopie wurde in den letzten Jahren z. T. kontrovers diskutiert. Parker et al. führen 1988 eine prospektive Studie durch, in welcher einige Zweittumore nur über die Panendoskopie entdeckt werden konnten und erachteten dies somit als ein wichtiges Diagnoseverfahren⁹⁰. Stoeckli et al. untersuchten 358 Patienten mit einem Karzinom des oberen Aerodigestivtraktes. Die Inzidenz eines Zweittumors lag

bei 16,2%, wobei 6,4% synchron, 9,8% metachron auftraten. Da bei 3,1% aller Patienten der Zweittumor klinisch stumm war und allein durch eine Panendoskopie entdeckt werden konnte, empfahlen die Wissenschaftler diese Methode zur Beurteilung des Tumorgeschehens⁹¹. Da Zweitkarzinome des Ösophagus meist bei Hypopharynxkarzinomen auftraten, wurde nur hier eine Routineösophagoskopie empfohlen^{68, 174}. Die Panendoskopie wird in Deutschland bereits routinemäßig durchgeführt. In neueren Studien wurde die Panendoskopie auch bei Follow-up Untersuchungen eingesetzt. Hier konnte zwar kein eindeutiger Vorteil gewonnen werden, die Untersuchung bleibt dennoch beispielsweise bei schwer einsehbaren Tumorregionen und unübersichtlichen z. B. postradiogenen Schleimhautverhältnissen zu diskutieren¹⁷⁵.

Das Staging erfordert große Sorgfalt und internationale Richtlinien, da die Therapieindikation und das damit verbundene Überleben des Patienten maßgeblich davon abhängen¹⁰¹.

Wie bereits mehrfach vorbeschrieben fanden auch wir in unseren Analysen, dass eine M1-Klassifikation mit den ungünstigsten Überlebensraten verbunden ist. Der zweitwichtigste Faktor ist die N-Klassifikation. Die Ausdehnung des Primärtumors besitzt statistisch den geringsten prognostischen Wert (s. Abb. 15-17).

Daher ist eine Einteilung in verschiedene Stadien nach AJCC sinnvoll, welche verschiedene Faktoren gleichzeitig berücksichtigen und auch in unseren Analysen verwendet wurden.

5.5 Prognose im Spiegel der unterschiedlichen Therapien im Zeitlichen Verlauf

Unsere Statistiken sprechen für eine leichte Veränderung der Therapieregime, es kann jedoch nicht von einem Paradigmenwechsel ausgegangen werden. Dennoch hatten sich signifikante Überlebensvorteile insbesondere für die Patienten mit einem Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom herausgestellt, welches in den Jahren 2005-2009 diagnostiziert wurde.

Erst bei der Analyse der einzelnen Stadien zeigt sich, dass eine Änderung der Primärtherapie stattgefunden hat. Wurden in den früheren Jahren auch in niedrigeren Stadien primär die Radio- oder Chemotherapie eingesetzt, so findet man in den letzten Jahren bei annähernd allen Patienten der Stadien I und II einen primär operativen Therapieansatz ggf. gefolgt von einer adjuvanten Therapie. In den höheren Stadien wurden in den letzten Jahren weniger Patienten operiert. Hier kommt eine kombinierte Radiochemotherapie immer häufiger zum Einsatz, während die alleinige primäre Radiotherapie an Stellenwert verliert. Diese Tendenz ist vermutlich auf die Studien zurückzuführen, in welchen Cooper et al. sowie Bernier et al. unabhängig voneinander einen Überlebensvorteil der systemischen Therapie in multizentrischen Studien untersuchten und 2004 nachwiesen¹³⁸.

Der Vergleich der Primärtherapie von kleinen Tumorstadien ist in unserem Patientenkollektiv eingeschränkt möglich, da es sich in den Stadien I und II um nur sehr kleine Patientengruppen handelt und keine signifikanten Unterschiede im Überleben festgestellt werden konnten. In den höheren Stadien finden sich in unserem Patientenkollektiv einige Patienten, welche eine alleinige Operation erhielten. Diese Patienten zeigten die geringsten Überlebensraten. Hier ist von einer Negativselektion auszugehen. Dies bedeutet, dass diese Patienten vermutlich z. B. aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes oder dem vorzeitigen Eintritt des Todes keine weitere Therapie erhielten.

Die beschriebenen Vorteile beziehen sich auf die Überlebenszeit der Patienten. Es können keine Aussagen zur organischen Funktionalität, Spätfolgen und Lebensqualität nach einer multimodalen Therapie getroffen werden. Zu beachten bleibt ferner, dass eine Schlussfolgerung auf die Wirksamkeit der Therapie nicht ohne Weiteres möglich ist, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt und der primäre Gesundheitszustand des Patienten bei Diagnosestellung maßgeblichen Einfluss auf die Indikation der entsprechenden Primärtherapie hat.

5.5.1 Mundhöhle

Sofern der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt, sollte bei kurativ resektablen Mundhöhlenkarzinomen die Operation ggf. in Kombination mit einer sofortigen Rekonstruktion angestrebt werden^{105, 106}. Bei Tumoren der Stadien III und IVa+b wird ein multimodaler Therapieansatz angestrebt^{114, 116}. Auch in unserer Studie finden wir ähnliche Vorgehensweisen. Die meisten Patienten unserer Studie mit Mundhöhlenkarzinomen erhielten eine operative Therapie mit ggf. adjuvanter Therapie. Insgesamt findet sich jedoch ein leichter prozentualer Rückgang der operativen Therapie von Mundhöhlenkarzinomen über die Jahre. Insbesondere in den Jahren 2005-2009 findet man einen deutlichen Anstieg der primären Radiochemotherapie zu Ungunsten der (kombiniert-) operativen Primärtherapie. In unseren Studien konnten wir einen tendenziellen Überlebensvorteil für Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen Stadium IV, welche eine primäre Radiochemotherapie erhielten, nachweisen.

Es wurden annähernd alle Patienten der Stadien I-II primär operiert. Im Stadium I zeigte sich eine über die Jahre deutlich zunehmende Tendenz zur operativen Monotherapie wobei im Stadium II häufiger eine adjuvante Therapie folgte. Analysiert man die Überlebensraten der Patienten mit Tumoren der Mundhöhle Stadium I und II, so zeigen diese weder im Tumorspezifischen noch im Gesamtüberleben signifikante Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Zeiträumen des Diagnosejahres.

Eine primäre Radiochemotherapie findet bei kleinen Tumoren über die Jahre hinweg immer weniger Einsatz, hingegen gewinnt dieser Therapieansatz im Stadium IV an Bedeutung. Es zeigt sich ein eindrücklicher Rückgang der kombiniert-operativen und adjuvanten Therapieansätze in den großen Stadien III-IV zu Gunsten einer primären Radio- und Radiochemotherapie in den neueren Zeiträumen. Die alleinige Bestrahlung kommt in der Neuzeit nur noch im Stadium IV von Mundhöhlenkarzinomen zum Einsatz.

Betrachtet man die Überlebenskurven von Mundhöhlenkarzinomen im Stadium III und IV, so findet man einen tendenziellen Überlebensvorteil der

Patienten im Diagnosezeitraum 2005-2009 gegenüber den Patienten in den vorherigen Zeiträumen. Hier lässt sich jedoch vermutlich aufgrund der geringen Patientenanzahl keine Signifikanz nachweisen.

5.5.2 Oropharynx

Bei Patienten mit Oropharynxtumoren konnten wir in unserer Studie den Rückgang des (kombiniert) operativen Therapieansatzes nicht so eindrücklich beobachten. Allerdings findet sich auch hier ein deutlicher Anstieg der primären kombinierten Radiochemotherapie.

Führt man einen Vergleich der Primärtherapie für Karzinome des Oropharynx durch, so zeigt sich auch hier ein deutlicher Rückgang der multimodalen Therapie im Stadium I zu Gunsten einer alleinigen operativen Therapie. Es zeigt sich, dass annähernd alle Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom im Stadium I oder II über alle Jahre hinweg operiert wurden, jedoch nimmt der Anteil an Patienten mit operativer Monotherapie in den Stadien II-IV ab. Insbesondere im Stadium IV kam immer häufiger die primäre Radiochemotherapie zum Einsatz zu Ungunsten einer alleinigen Bestrahlung und einer kombiniert-operativen und radio(-chemo)therapeutischen Behandlung. Im Stadium III von Oropharynxkarzinomen findet sich, im Unterschied zu den Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen, eine Zunahme der multimodalen kombiniert-operativen und radio(-chemo)therapeutischen Behandlung von 65% auf insgesamt 79,5%. Das bedeutet, es wurde ein operativer Therapieansatz auch in höheren Stadien angestrebt. In unserer Studie konnten wir einen signifikanten Überlebensvorteil einer kombiniert-operativen Radiochemotherapie von Oropharynxkarzinomen im Stadium III-IV gegenüber allen anderen Therapieformen feststellen. Ebenso zeigte sich ein Vorteil einer kombinierten Radiochemotherapie im Stadium IV gegenüber einer alleinigen Radiatio feststellen.

In Analogie zu den Mundhöhlenkarzinomen finden sich für Karzinome des Oropharynx in den Stadien I bis II weder im tumorspezifischen noch im Gesamtüberleben signifikante Unterschiede zwischen den drei

verschiedenen Zeiträumen des Diagnosejahres, was auf die geringen Patientenzahlen zurückzuführen ist. Bei der Analyse der Überlebensraten von Tumoren des Oropharynx im Stadium III zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Diagnosezeitraum 2005-2009 gegenüber dem Diagnosezeitraum 1993-1998 und ein bessere Überlebenstendenz gegenüber dem Diagnosezeitraum 1999-2004. Tumoren des Oropharynx im Stadium IV, die im Zeitraum von 2005 bis 2009 diagnostiziert wurden, zeigen signifikant bessere Überlebensraten verglichen mit Tumoren des Stadium IV aus den beiden früheren Zeiträumen. Dies bedeutet, dass mit Zunahme der multimodalen Therapieansätze ein Überlebensvorteil insbesondere bei fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen zu verzeichnen ist.

5.6 Therapieoptionen

5.6.1 Operative Therapieansätze

In den letzten Jahren wurde in den USA immer häufiger die sogenannte TORS (transoral robotic surgery) zur Entfernung von HNSCC angewendet, mit dem Ziel funktionell und ästhetisch bessere Ergebnisse nach einer Operation zu erzielen, ohne Verschlechterung der Überlebensraten¹²⁰⁻¹²⁴.

Auch in Europa hat diese Operationsmethode in den letzten Jahren Einzug gehalten, da sich TORS als eine komplikationsarme OP-Technik herausgestellt hat^{125, 126, 176}. Insbesondere die postoperative Schluckfunktion war häufig gut erhalten¹⁷⁷. Auch als rettungschirurgischer Ansatz offenbarte sich die TORS mit guten onkologischen und funktionellen Ergebnissen als eine Alternative zur offenen Chirurgie. So wurden in einer Studie der direkte Vergleich zwischen TORS und dem offenen chirurgischen Verfahren bei Patienten mit rezidiertem Oropharynxkarzinom angestellt. Es zeigte sich, dass die Patienten, welche mittels TORS behandelt wurden, seltener tracheotomiert werden mussten und insgesamt kürzere Krankenhausaufenthalte, kürzere Operationszeiten sowie einen geringeren Blutverlust nachwiesen. Es wurde häufiger eine R0-Resektion erreicht und die rezidivfreie 2-Jahresüberlebensrate nach TORS lag signifikant über den

Überlebensraten nach offener Chirurgie¹⁷⁸. Da die TORS allerdings auch viele Nachteile bietet (Kosten, sehr raumkonsumierende Technik, keine Haptik für den Operateur), stockt die Verbreitung in Deutschland. Da in Deutschland die transorale Laserresektion (TLM) sehr verbreitet ist, wird diese aus rein praktischen Gründen der TORS vorgezogen. Dennoch hat die TORS neue Entwicklungen transoraler Operationssysteme angeschoben, sodass aus rein wissenschaftlicher Sicht diese Technikweiterentwicklung zu begrüßen ist.

Eine neue endoskopische Operationsmethode als Alternative zur TORS ist die TOUSS (transoral ultrasonic surgery), wobei ein Ultraschall-Skalpell zur Resektion eingesetzt wird. Langfristige Studien hierzu werden erstellt¹⁷⁹.

5.6.2 Neck Dissection

Patienten mit Lymphknotenmetastasen besitzen signifikant geringere Überlebensraten (s. Abb. 16). Die lymphogene Metastasierung ist ein wichtiger prognostischer Faktor bei Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege. Hieraus folgt jedoch nicht, dass die Lymphknotenmetastasen die Ursache der schlechten Prognose sind.

Die Durchführung einer Neck Dissection ist der Goldstandard zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen. Bis zuletzt fehlten jedoch ausreichende wissenschaftliche Evidenz-Nachweise zur Sinnhaftigkeit der Neck Dissection zur Verhinderung der systemischen Tumorausbreitung und damit Verbesserung der Prognose von Kopf-Hals-Karzinomen. Shah et al. konnten in Ihrer Studie mit 1081 Patienten mit HNSCC, welche mittels radikaler Neck Dissection behandelt wurden, bei 82% der Patienten Lymphknotenmetastasen histologisch sichern. Bei 33% der Patienten wurden okkulte Metastasen entdeckt. Lymphknotenmetastasen bei Karzinomen des Kopf-Halsbereichs treten in typischen Mustern auf. Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle zeigten meist Metastasen in den Leveln I, II und III, bei Patienten mit einem Karzinom des Oropharynx fanden sich die Metastasen meist in den Leveln II, III und IV. Daher wird die Durchführung einer Neck Dissection auch bei Patienten mit einem klinischen

N0-Hals empfohlen¹²⁷. Auch dies wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Letztlich wird eine Neck Dissection bei einem radiologischen N0-Hals empfohlen, wenn eine hohe statistische Wahrscheinlichkeit vorliegt okkulte Lymphnotenmetastasen zu entwickeln.

Auch Crean et al. fanden in Ihrer Studie bei 26,5% der Patienten ohne klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen den histologischen Nachweis okkultter Metastasen in ihrem Neck Dissection Präparat¹²⁸. Nach weiteren Literaturrecherchen kamen Shah et al. 1994 zu dem Entschluss, dass eine suprahyoidale Neck Dissektion bei Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx auch bei klinisch unauffälligem Nodalstatus durchzuführen sei^{180 181}. D'Cruz et al. verglichen in ihrer randomisierten Studie 500 Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom des Stadiums T1-T2 ohne klinischen Anhalt für Lymphknotenmetastasen. Die Hälfte der Patienten erhielten eine elektive Neck Dissection, die andere Hälfte eine therapeutische Neck Dissection nach Auftreten des klinischen Verdachts von Lymphknotenmetastasen. Sie stellten fest, dass die 3-JÜR für Patienten nach elektiver Neck Dissection bei 80% hingegen in der Kontrollgruppe nur bei 67,5% lag. Diese aktuelle prospektive Phase III Studie aus dem Tata Memorial in Mumbai bewies erstmals den Vorteil einer präventiven elektiven Neck Dissection¹³¹.

In neuesten Studien wurde die Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Alternative bei Patienten mit kleinen Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx vorgeschlagen. Stoeckli et al. berichteten von einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von ebenfalls 95% bei dieser Methode¹⁸².

Weitere Wissenschaftler empfahlen eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei kleinen Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx, wobei gering differenzierte Karzinome mit Lymphangiosis und ausgeprägtem invasivem Wachstum eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen positiven Sentinel-Lymphknoten zeigten¹⁸³.

Das Vorgehen wurde in den letzten Jahren in einer Multizenterstudie erprobt und es wurden neue Guidelines durch die European Association of Nuclear

Medicine (EANM) und das Sentinel European Node Trial (SENT) Komitee erstellt¹⁸⁴.

5.6.3 Multimodale Therapie

In unserer Studie zeigte sich eindeutig, dass sich das mittlere Überleben über den gesamten Beobachtungszeitraum stetig signifikant verbessert hat.

Die Therapie von HNSCC hat sich in den letzten Jahrzehnten in Richtung einer multimodalen Therapie verändert. Mit Beginn der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die Radiotherapie der zuvor chirurgischen Monotherapie hinzugefügt^{107, 108}. Eine zusätzliche Verbesserung der Prognose brachte die zusätzliche Chemotherapie¹⁰⁹⁻¹¹¹, wobei neue molekulare Therapieansätze Hoffnungen hinsichtlich einer Verbesserung der Therapieerfolge weckten¹¹².

Die Therapieansätze unterscheiden sich bei den unterschiedlichen Tumorstadien. Bei Tumoren der Stadien I und II ist meist eine chirurgische oder radiotherapeutische Monotherapie ausreichend, wobei beide Verfahren bezüglich der Ergebnisse als gleichwertig anzusehen sind¹¹³⁻¹¹⁵. Es bleibt zu bedenken, dass im Falle einer nicht zu erwartenden R0-Resektion einer primären Radiochemotherapie der Vorzug zu geben ist und sich damit die Anzahl der operablen und somit prognostisch günstigeren Tumoren in den Stadien I und II subsummiert.

Auch für die Induktionschemotherapie oder die alleinige Chemotherapie bei Patienten mit unresektablen Tumoren konnten Überlebensvorteile nachgewiesen werden¹⁴⁸. Fietkau et al. beschreiben den Vorteil einer multimodalen Therapie bei Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, d. h. bei R1-Resektionen oder mehr als 2 befallenen Lymphknoten bzw. dem nachgewiesenem extracapsular spread¹⁴⁹.

Offene Zugangswege zur Operation im Bereich der Mundhöhle oder des Oropharynx sind häufig mit Begleiterscheinungen vergesellschaftet wie z. B. kosmetische Deformation, Malokklusion und Dysphagie. Darum hat sich die Primärtherapie in den letzten Jahrzehnten insbesondere in den USA zugunsten einer primären Radiochemotherapie entwickelt^{113, 185}. Eindeutige

Nachweise eines Vorteils dieser alleinigen Radiochemotherapie gegenüber einem kombiniert-operativen Vorgehen fehlten jedoch, wobei andererseits auch die intensive Radiochemotherapie aufgrund ihrer Toxizität mit starken Nebenwirkungen wie Dysphagie verbunden ist¹⁸⁶. Der Einsatz von Cisplatin in der primären simultanen Radiochemotherapie ist bekanntermaßen mit dem Risiko der Spättoxizität vergesellschaftet und führte in den vergangenen Jahren zu internationalen Diskussionen, da hier mit Spätkomplikationen wie Zweittumoren oder funktionellen Organschäden zu rechnen ist^{185, 187}. Neuere Studien haben gezeigt, dass eine adjuvante Radiochemotherapie bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen mit vorhandenem extracapsular spread, keinen Vorteil zur alleinigen adjuvanten Bestrahlung bieten¹⁸⁸. Daher gilt es, den Einsatz präzise abzuwägen um eine Balance zwischen längerem Überleben und akzeptabler Spätfunktionalität zu finden. Hierzu dienen klinische Parameter, die bei der Indikationsstellung unterstützend evaluiert werden sollten. Die Therapieoptionen von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen sind somit abhängig von der Ausdehnung der Primärtumors und der angewandten Therapie mit den unterschiedlichen Komplikationen, die einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten nehmen können. So kommt es häufig zu Problemen des Schluckaktes sowie der Sprachartikulation, die durch den Einsatz einer adjuvanten Bestrahlung oder Chemotherapie noch verstärkt werden können^{186, 189}. Es werden neue strahlentherapeutische Konzepte diskutiert welche, aufgrund der durch die IMRT ermöglichte genauere Konturierung der Dosisfelder, eine bessere Schonung der schluckrelevanten Konstriktoren-Muskulatur des Pharynx erlauben. Neben der Konturierung wird auch die Bestrahlungsgesamtdosis im Operationsgebiet des Primärtumors diskutiert¹⁹⁰.

Der Einfluss der angewandten Therapien auf die Lebensqualität der Patienten kann anhand unserer Daten nicht ermittelt werden, da im untersuchten Zeitraum Angaben zur Lebensqualität vor und nach Therapie nicht evaluiert wurden und nicht Teil der Auswertung waren. Da dies in der Zukunft maßgeblich für den Therapieentscheid relevant sein soll, werden an der

Universitätsklinik Leipzig seit 2011 standardisierte Fragebögen mit Angaben zur Lebensqualität ausgewertet und in die Tumordatenbank eingepflegt.

5.7 Risikofaktor HPV für Oropharynxkarzinome

Eine generelle Zunahme des Konsums von Alkohol und Tabak, die als sichere Risikofaktoren für die Entstehung eines Oropharynxkarzinoms gelten, wäre als Ursache denkbar, obgleich die allgemeinen statistischen Daten zu dem Thema keine relevanten Steigerungen in den letzten 3 Dekaden ausweisen. Eine signifikante Zunahme von Alkohol und Nikotin als Ursache für eine Zunahme der Tumorerkrankungen konnte in den vorangegangenen Studien der Universität Leipzig nicht nachgewiesen werden¹⁶⁷. Somit ist eine zunehmende Infektion mit HPV als Hauptursache der steigenden Inzidenz von Oropharynxkarzinomen und des sinkenden mittleren Erkrankungsalters zu diskutieren. Insbesondere in der US-amerikanischen Literatur wird die zunehmende Durchseuchung mit HPV für einen Anstieg der HNSCC verantwortlich diskutiert^{27, 191}.

In unseren Analysen fanden wir eine deutliche Abnahme des mittleren Erkrankungsalters. HPV ist als Risikofaktor für ein frühes Erkrankungsalter vorbeschrieben^{25, 31, 44, 45}. Insgesamt fanden wir besonders bei Patienten mit Oropharynxtumoren einen signifikanten Überlebensvorteil in den letzten Jahren gegenüber der Patienten, welche bereits in den Jahren 1993-1998 diagnostiziert wurden. Auch dies könnte ein Hinweis auf die zunehmende Inzidenz von HPV-positiven Patienten mit HNSCC, insbesondere mit Oropharynxtumoren, sein. Ein Überlebensvorteil von HPV-positiven Patienten ist vielfach vorbeschrieben, unter anderem da diese Patienten deutlich höhere Ansprechraten auf Cisplatin und Radiotherapie zeigten^{34, 37, 41, 42}. Brugere et al. beschrieben eine altersabhängige Verteilung der Karzinome im Kopf- und Halsbereich. Sie berichten, dass die Patienten mit einem Karzinom der Lippen die ältesten und Patienten mit einem Karzinom der Mundhöhle die jüngsten seien²⁰. Auch dies spricht für eine zunehmende Assoziation mit HPV, da HPV meist bei Mundhöhlen- und

Tonsillenkarcinomen nachgewiesen werden konnte und ein jüngeres Erkrankungsalter festgestellt wurde. Darum empfehlen Gillison et al. eine Impfung gegen HPV nicht nur bei jungen Mädchen zur Prävention von Gebärmutterhalskarcinomen sondern auch bei älteren Männern zur Prävention von HNSCC durchzuführen. Dies ist bisher weder in Europa noch in den USA Standard und sollte weiterhin stärker in die Diskussion gelangen^{30, 40, 192}.

Die Daten unserer Tumordatenbank geben keine Informationen bezüglich der Infektion mit HPV bei den von uns registrierten Patienten, da dies zum Zeitpunkt des Studienbeginns nicht Mittelpunkt der Analysen war. Seit 2010 wird p16 als Surrogatmarker regelmäßig bei der histopathologischen und molekularbiologischen Aufarbeitung bestimmt, um einen eindeutigen Zusammenhang nachzuweisen. Es zeigen sich auch hier starke gebiets- und institutsspezifische Abweichungen. Über eine ideale Bestimmung von HPV-Infektionen gibt es derzeit noch keinen Konsens¹⁹³.

6**ZUSAMMENFASSUNG**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Titel:

Prävalenz und klinischer Verlauf von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen von 1993 bis 2009 im Spiegel veränderter Therapie-Algorithmen

eingereicht von Laura-Marie Gaertner

angefertigt am Institut für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität
Leipzig

betreut von Prof. Dr. med. A. Dietz
Dr. med. A. Boehm

eingereicht im September 2015

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie bezüglich Inzidenz und Therapie von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen, welche in dem Zeitraum von 1993 bis 2009 in der HNO-Klinik der Universität Leipzig als „High Volume Center“ behandelt wurden, mit besonderem Augenmerk auf die Stadien III-IV nach UICC/AJCC. In unserer Studie konnten wir eine Zunahme der an der Universität in Leipzig registrierten Patienten mit Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen über die Jahre 1993 bis 2009 verzeichnen. Männer waren mehr als fünfmal so häufig betroffen wie Frauen. Diese Verteilung hielt sich über den Beobachtungszeitraum konstant. Bei den weiblichen Patientinnen wurden im Durchschnitt niedrigere Tumorstadien bei Erstdiagnose festgestellt. Frauen hatten insgesamt eine höhere 5-Jahresüberlebensrate. Die Stadienverteilung nach UICC/AJCC bei Erstdiagnose eines Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinoms blieb über die Jahre hinweg annähernd gleich. Es wurden meist hohe Stadien festgestellt (62,7% Stadium IV).

Das mittlere Erkrankungsalter von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen sank über den Beobachtungszeitraum. Das Alter bei Rezidivmanifestation blieb allerdings über die Jahre gleich und lag unter dem durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnosestellung. In diesem Zeitraum wird in der Literatur eine zunehmende Infektionsrate mit HPV beschrieben, welche gemäß der Literaturdaten mit einem jüngeren Erkrankungsalter einhergeht.

Über die Jahre fanden wir in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv der Universitätsklinik Leipzig eine stetige Verbesserung der mittleren Überlebensraten. In zeitlicher Assoziation zu dieser Entwicklung fand eine Änderung der Therapiemodalitäten insbesondere mit Einführung der systemischen Chemotherapie ab ca. 2004 in Richtung einer zunehmenden multimodalen Therapie statt. Es konnte ein Vorteil im Gesamtüberleben nach einer kombiniert-operativen Therapie mit adjuvanter Radiochemotherapie gegenüber allen anderen Therapieformen gezeigt werden. Insbesondere im Stadium IV nach UICC/AJCC zeigte sich ebenfalls ein Vorteil der kombinierten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie.

7**LITERATURVERZEICHNIS**

1. Park, J. Y., Muscat, J. E., Ren, Q., Schantz, S. P., Harwick, R. D., Stern, J. C., Pike, V., et al., CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and oral cancer risk, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997, 6(10):791-797.
2. Richie, J. P., Jr., Kleinman, W., Marina, P., Abraham, P., Wynder, E. L. and Muscat, J. E., Blood iron, glutathione, and micronutrient levels and the risk of oral cancer, *Nutr Cancer*, 2008, 60(4):474-482.
3. Conway, D. I., Petticrew, M., Marlborough, H., Berthiller, J., Hashibe, M. and Macpherson, L. M., Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies, *Int J Cancer*, 2008, 122(12):2811-2819.
4. Hashibe, M., Jacob, B. J., Thomas, G., Ramadas, K., Mathew, B., Sankaranarayanan, R. and Zhang, Z. F., Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions, *Oral Oncol*, 2003, 39(7):664-671.
5. Wynder, E. L. and Mabuchi, K., Etiological and preventive aspects of human cancer, *Prev Med*, 1972, 1(3):300-334.
6. Maier, H., Senewald, E., Dietz, A., Fischer, G. E., Gewelke, U., Heller, W.-D., Kura, N., et al., Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, Ergebnisse der Heidelberger Fallkontrollstudien: HVBG-Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, 1994.

7. Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C. and Parkin, D. M., Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008, *Int J Cancer*, 2010, 127(12):2893-2917.
8. RKI, Krebs in Deutschland,
6. überarbeitete, aktualisierte Auflage, Saarbrücken: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Robert Koch Institut, 2008.
9. GEKID, Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, Berlin: Robert-Koch-Institut (Hrsg.)
Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2008, pp. 22-25.
10. GEKID and e.V., G. d. e. K. i. D., Krebs in Deutschland 2007/2008, 2012, pp. 24-27.
11. Seitz, H. K. and Simanowski, U. A., Alcohol and carcinogenesis, *Annu Rev Nutr*, 1988, 8:99-119.
12. Ketcham, A. S., Wexler, H. and Mantel, N., Effects of alcohol in mouse neoplasia, *Cancer Res*, 1963, 23:667-670.
13. Lieber, C. S., Garro, A., Leo, M. A., Mak, K. M. and Worner, T., Alcohol and cancer, *Hepatology*, 1986, 6(5):1005-1019.
14. Dietz, A., Heller, W. D. and Maier, H., [Epidemiologic aspects of cancers of the head-neck area], *Offentl Gesundheitswes*, 1991, 53(10):674-680.

15. Boffetta, P. and Hashibe, M., Alcohol and cancer, *Lancet Oncol*, 2006, 7(2):149-156.
16. Chuang, S. C., Scelo, G., Tonita, J. M., Tamaro, S., Jonasson, J. G., Kliewer, E. V., Hemminki, K., et al., Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries, *Int J Cancer*, 2008, 123(10):2390-2396.
17. Hashibe, M., Boffetta, P., Zaridze, D., Shangina, O., Szeszenia-Dabrowska, N., Mates, D., Janout, V., et al., Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(4):696-703.
18. Hoffmann, D., Melikian, A., Adams, J. D., Brunnemann, K. D. and Haley, N. J., New aspects of tobacco carcinogenesis, *Carcinog Compr Surv*, 1985, 8:239-256.
19. Wynder, E. L., Bross, I. J. and Feldman, R. M., A study of the etiological factors in cancer of the mouth, *Cancer*, 1957, 10(6):1300-1323.
20. Brugere, J., Guenel, P., Leclerc, A. and Rodriguez, J., Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth, *Cancer*, 1986, 57(2):391-395.
21. Maier, H., Dietz, A., Gewelke, U., Heller, W. D. and Weidauer, H., Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer, *Clin Investig*, 1992, 70(3-4):320-327.

22. Muscat, J. E., Richie, J. P., Jr., Thompson, S. and Wynder, E. L., Gender differences in smoking and risk for oral cancer, *Cancer Res*, 1996, 56(22):5192-5197.
23. Hashibe, M., Brennan, P., Benhamou, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M. P., Dal Maso, L., et al., Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium, *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(10):777-789.
24. Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Winn, D. M., Austin, D. F., Greenberg, R. S., Preston-Martin, S., Bernstein, L., et al., Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer, *Cancer Res*, 1988, 48(11):3282-3287.
25. Hammarstedt, L., Lindquist, D., Dahlstrand, H., Romanitan, M., Dahlgren, L. O., Joneberg, J., Creson, N., et al., Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer, *Int J Cancer*, 2006, 119(11):2620-2623.
26. Ryerson, A. B., Peters, E. S., Coughlin, S. S., Chen, V. W., Gillison, M. L., Reichman, M. E., Wu, X., et al., Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998-2003, *Cancer*, 2008, 113(10 Suppl):2901-2909.
27. Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Anderson, W. F. and Gillison, M. L., Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States, *J Clin Oncol*, 2008, 26(4):612-619.

28. Attner, P., Du, J., Nasman, A., Hammarstedt, L., Ramqvist, T., Lindholm, J., Marklund, L., et al., The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer, *Int J Cancer*, 2010, 126(12):2879-2884.
29. Golas, S. M., Trends in palatine tonsillar cancer incidence and mortality rates in the United States, *Community Dent Oral Epidemiol*, 2007, 35(2):98-108.
30. Gillison, M. L. and Shah, K. V., Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers, *Curr Opin Oncol*, 2001, 13(3):183-188.
31. Annertz, K., Anderson, H., Biorklund, A., Moller, T., Kantola, S., Mork, J., Olsen, J. H., et al., Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults, *Int J Cancer*, 2002, 101(1):95-99.
32. Munoz, N., Bosch, F. X., de Sanjose, S., Herrero, R., Castellsague, X., Shah, K. V., Snijders, P. J., et al., Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer, *N Engl J Med*, 2003, 348(6):518-527.
33. Charfi, L., Jouffroy, T., de Cremoux, P., Le Peltier, N., Thioux, M., Freneaux, P., Point, D., et al., Two types of squamous cell carcinoma of the palatine tonsil characterized by distinct etiology, molecular features and outcome, *Cancer Lett*, 2008, 260(1-2):72-78.
34. Gillison, M. L., Koch, W. M., Capone, R. B., Spafford, M., Westra, W. H., Wu, L., Zahurak, M. L., et al., Evidence for a causal association

- between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers, *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(9):709-720.
35. Klusmann, J. P., Weissenborn, S. J., Wieland, U., Dries, V., Eckel, H. E., Pfister, H. J. and Fuchs, P. G., Human papillomavirus-positive tonsillar carcinomas: a different tumor entity?, *Med Microbiol Immunol*, 2003, 192(3):129-132.
36. Li, W., Thompson, C. H., O'Brien, C. J., McNeil, E. B., Scolyer, R. A., Cossart, Y. E., Veness, M. J., et al., Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous carcinoma of the tonsil, *Int J Cancer*, 2003, 106(4):553-558.
37. Attner, P., Du, J., Nasman, A., Hammarstedt, L., Ramqvist, T., Lindholm, J., Marklund, L., et al., Human papillomavirus and survival in patients with base of tongue cancer, *Int J Cancer*, 2011, 128(12):2892-2897.
38. D'Souza, G., Kreimer, A. R., Viscidi, R., Pawlita, M., Fakhry, C., Koch, W. M., Westra, W. H., et al., Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer, *N Engl J Med*, 2007, 356(19):1944-1956.
39. DIGENE, HPV-Infektion - Risikofaktor für Oropharynxkarzinome in HPV Aktuell, 05/2007, S. 5, 2007.
40. Gillison, M. L., Human papillomavirus-related diseases: oropharynx cancers and potential implications for adolescent HPV vaccination, *J Adolesc Health*, 2008, 43(4 Suppl):S52-60.

41. Modur, V., Thomas-Robbins, K. and Rao, K., HPV and CSC in HNSCC cisplatin resistance, *Front Biosci (Elite Ed)*, 2015, 7:66-76.
42. Dahlstrand, H. M. and Dalianis, T., Presence and influence of human papillomaviruses (HPV) in Tonsillar cancer, *Adv Cancer Res*, 2005, 93:59-89.
43. Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tan, P. F., Westra, W. H., et al., Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer, *N Engl J Med*, 2010, 363(1):24-35.
44. Smith, E. M., Ritchie, J. M., Summersgill, K. F., Klusmann, J. P., Lee, J. H., Wang, D., Haugen, T. H., et al., Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers, *Int J Cancer*, 2004, 108(5):766-772.
45. Li, W., Thompson, C. H., Cossart, Y. E., O'Brien, C. J., McNeil, E. B., Scolyer, R. A. and Rose, B. R., The expression of key cell cycle markers and presence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tonsil, *Head Neck*, 2004, 26(1):1-9.
46. van Houten, V. M., Snijders, P. J., van den Brekel, M. W., Kummer, J. A., Meijer, C. J., van Leeuwen, B., Denkers, F., et al., Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas, *Int J Cancer*, 2001, 93(2):232-235.
47. Braakhuis, B. J., Snijders, P. J., Keune, W. J., Meijer, C. J., Ruijter-Schippers, H. J., Leemans, C. R. and Brakenhoff, R. H., Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally

- active human papillomavirus, *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(13):998-1006.
48. Puscas, L., The role of human papilloma virus infection in the etiology of oropharyngeal carcinoma, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 13(4):212-216.
49. Blons, H. and Laurent-Puig, P., TP53 and head and neck neoplasms, *Hum Mutat*, 2003, 21(3):252-257.
50. Levine, A. J., Momand, J. and Finlay, C. A., The p53 tumour suppressor gene, *Nature*, 1991, 351(6326):453-456.
51. Lane, D. P., Cancer. p53, guardian of the genome, *Nature*, 1992, 358(6381):15-16.
52. DeLeo, A. B., Jay, G., Appella, E., Dubois, G. C., Law, L. W. and Old, L. J., Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1979, 76(5):2420-2424.
53. Bourhis, J., Bosq, J., Wilson, G. D., Bressac, B., Talbot, M., Leridant, A. M., Dendale, R., et al., Correlation between p53 gene expression and tumor-cell proliferation in oropharyngeal cancer, *Int J Cancer*, 1994, 57(4):458-462.
54. Caminero, M. J., Nunez, F., Suarez, C., Ablanado, P., Riera, J. R. and Dominguez, F., Detection of p53 protein in oropharyngeal carcinoma. Prognostic implications, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996, 122(7):769-772.

55. Pukkila, M. J., Kumpulainen, E. J., Virtaniemi, J. A., Johansson, R. T., Halonen, P. M., Kellokoski, J. K., Kosunen, A. S., et al., Nuclear and cytoplasmic p53 expression in pharyngeal squamous cell carcinoma: prognostic implications, *Head Neck*, 2002, 24(8):784-791.
56. Argiris, A., Karamouzis, M. V., Raben, D. and Ferris, R. L., Head and neck cancer, *Lancet*, 2008, 371(9625):1695-1709.
57. Bagan, J. V. and Scully, C., Recent advances in Oral Oncology 2007: epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis and prognostication, *Oral Oncol*, 2008, 44(2):103-108.
58. Kalyankrishna, S. and Grandis, J. R., Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer, *J Clin Oncol*, 2006, 24(17):2666-2672.
59. Krohn, V., Wiegand, S., Werner, J. A. and Mandic, R., EGFR codon 497 polymorphism - implications for receptor sensitivity to inhibitors in HNSCC cell lines, *Anticancer Res*, 2011, 31(1):59-65.
60. Stoecklacher-Williams, J., Obermann, L., Ehninger, G. and Goekkurt, E., Polymorphisms of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and survival in patients with advanced cancer of the head and neck (HNSCC), *Anticancer Res*, 2012, 32(2):421-425.
61. Negri, E., Boffetta, P., Berthiller, J., Castellsague, X., Curado, M. P., Dal Maso, L., Daudt, A. W., et al., Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium, *Int J Cancer*, 2009, 124(2):394-401.

62. Rosenberg, P. S., Socie, G., Alter, B. P. and Gluckman, E., Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants, *Blood*, 2005, 105(1):67-73.
63. Boyle, P. and Ferlay, J., Cancer incidence and mortality in Europe, 2004, *Ann Oncol*, 2005, 16(3):481-488.
64. Velly, A. M., Franco, E. L., Schlecht, N., Pintos, J., Kowalski, L. P., Oliveira, B. V. and Curado, M. P., Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer, *Oral Oncol*, 1998, 34(4):284-291.
65. Rosenquist, K., Wennerberg, J., Schildt, E. B., Bladstrom, A., Goran Hansson, B. and Andersson, G., Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden, *Acta Otolaryngol*, 2005, 125(12):1327-1336.
66. Maier, H., Dietz, A., Gewelke, U. and Heller, W. D., [Occupational exposure to hazardous substances and risk of cancer in the area of the mouth cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx. A case-control study], *Laryngorhinootologie*, 1991, 70(2):93-98.
67. Pillai, M. R. and Nair, M. K., Development of a condemned mucosa syndrome and pathogenesis of human papillomavirus-associated upper aerodigestive tract and uterine cervical tumors, *Exp Mol Pathol*, 2000, 69(3):233-241.

68. Guardiola, E., Chaigneau, L., Villanueva, C. and Pivot, X., Is there still a role for triple endoscopy as part of staging for head and neck cancer?, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 14(2):85-88.
69. Slaughter, D. P., Southwick, H. W. and Smejkal, W., Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin, *Cancer*, 1953, 6(5):963-968.
70. Leon, X., Quer, M., Diez, S., Orus, C., Lopez-Pousa, A. and Burgues, J., Second neoplasm in patients with head and neck cancer, *Head Neck*, 1999, 21(3):204-210.
71. Leon, X., Ferlito, A., Myer, C. M., 3rd, Saffiotti, U., Shaha, A. R., Bradley, P. J., Brandwein, M. S., et al., Second primary tumors in head and neck cancer patients, *Acta Otolaryngol*, 2002, 122(7):765-778.
72. Braakhuis, B. J., Brakenhoff, R. H. and Leemans, C. R., Second field tumors: a new opportunity for cancer prevention?, *Oncologist*, 2005, 10(7):493-500.
73. Kramer, F. J., Janssen, M. and Eckardt, A., Second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma, *Clin Oral Investig*, 2004, 8(2):56-62.
74. Leon, X., Del Prado Venegas, M., Orus, C., Kolanczak, K., Garcia, J. and Quer, M., Metachronous second primary tumours in the aerodigestive tract in patients with early stage head and neck squamous cell carcinomas, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2005, 262(11):905-909.
75. Erkal, H. S., Mendenhall, W. M., Amdur, R. J., Villaret, D. B. and Stringer, S. P., Synchronous and metachronous squamous cell

- carcinomas of the head and neck mucosal sites, *J Clin Oncol*, 2001, 19(5):1358-1362.
76. Yamamoto, E., Shibuya, H., Yoshimura, R. and Miura, M., Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma, *Cancer*, 2002, 94(7):2007-2014.
77. Homann, N., Nees, M., Conradt, C., Dietz, A., Weidauer, H., Maier, H. and Bosch, F. X., Overexpression of p53 in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients is associated with an increased incidence of second primary carcinoma, *Clin Cancer Res*, 2001, 7(2):290-296.
78. Waldeyer, A., Waldeyer - Anatomie des Menschen, Berlin: Walter de Gruyter GmbH 2012.
79. Lippert, H., Lehrbuch Anatomie, München: Elsevier GmbH, 2003.
80. Theissinger, J., Rettinger, G. and Werner, J., HNO-Operationslehre, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2007.
81. AWMF, e.V., D. K. and e.V., D. K., Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie, 2012.
82. Imaizumi, A., Yoshino, N., Yamada, I., Nagumo, K., Amagasa, T., Omura, K., Okada, N., et al., A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity, *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(1):114-122.
83. Van Cann, E. M., Koole, R., Oyen, W. J., de Rooy, J. W., de Wilde, P. C., Slootweg, P. J., Schipper, M., et al., Assessment of mandibular

- invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 37(6):535-541.
84. McGurk, M., Effective head and neck cancer management: a consensus document, *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1999, 24(3):163.
85. Adams, S., Baum, R. P., Stuckensen, T., Bitter, K. and Hor, G., Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer, *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(9):1255-1260.
86. Balogova, S., Perie, S., Kerrou, K., Grahek, D., Montravers, F., Angelard, B., Susini, B., et al., Prospective comparison of FDG and FET PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma, *Mol Imaging Biol*, 2008, 10(6):364-373.
87. Arunachalam, P. S., Putnam, G., Jennings, P., Messersmith, R. and Robson, A. K., Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers, *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2002, 27(5):409-411.
88. Bongers, V., Hobbelink, M. G., van Rijk, P. P. and Hordijk, G. J., Cost-effectiveness of dual-head 18F-fluorodeoxyglucose PET for the detection of recurrent laryngeal cancer, *Cancer Biother Radiopharm*, 2002, 17(3):303-306.
89. Lonneux, M., Lawson, G., Ide, C., Bausart, R., Remacle, M. and Pauwels, S., Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient, *Laryngoscope*, 2000, 110(9):1493-1497.

90. Parker, J. T. and Hill, J. H., Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies, *Laryngoscope*, 1988, 98(2):147-149.
91. Stoeckli, S. J., Zimmermann, R. and Schmid, S., Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 124(2):208-212.
92. Chang, C. J. and Wilder-Smith, P., Topical application of photofrin for photodynamic diagnosis of oral neoplasms, *Plast Reconstr Surg*, 2005, 115(7):1877-1886.
93. Ziober, B. L., Mauk, M. G., Falls, E. M., Chen, Z., Ziober, A. F. and Bau, H. H., Lab-on-a-chip for oral cancer screening and diagnosis, *Head Neck*, 2008, 30(1):111-121.
94. Denoix, P. F., [Note on the possible role of the International Union against Cancer in nomenclature, classification, analytical index, bibliography and documentation.], *Acta Unio Int Contra Cancrum*, 1952, 8(Special No):92-96.
95. Denoix, P., Mortalite par cancer en France pendant l'annee 1946, *Bull Inst Natl Hyg*, 1947, 2(4):403-426.
96. Wittekind, C. and Meyer, H., *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010.
97. DKFZ and Krebsforschungszentrum, D., *TNM-System und Staging*, 2010.
98. AJCC, *AJCC Cancer Staging Atlas*, New York: Springer New York, 2012.

99. Wittekind, C., Hermanek, P. and Seib, H. J., [TNM--current status. 2. General rules of the TNM system. German Speaking TNM Committee], Zentralbl Chir, 1996, 121(6):503-505.

100. Grandi, C., Alloisio, M., Moglia, D., Podrecca, S., Sala, L., Salvatori, P. and Molinari, R., Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications, Head Neck Surg, 1985, 8(2):67-73.

101. Snow, G. B., Annyas, A. A., van Slooten, E. A., Bartelink, H. and Hart, A. A., Prognostic factors of neck node metastasis, Clin Otolaryngol Allied Sci, 1982, 7(3):185-192.

102. AnQuon, H., Liu, F. F. and Cummings, B. J., Potential molecular prognostic markers in head and neck squamous cell carcinomas, Head Neck, 2001, 23(2):147-159.

103. Conte, C. C., Ergin, M. T., Ricci, A., Jr. and Deckers, P. J., Clinical and pathologic prognostic variables in oropharyngeal squamous cell carcinoma, Am J Surg, 1989, 157(6):582-584.

104. von Troschkel, J., Selbmann, H. K. and Encke, A., [Health services research and guidelines--from the Association of the Scientific Medical Societies' (AWMF) perspective], Z Arztl Fortbild Qualitatssich, 2006, 100(8):597-602.

105. Wolff, K. D., Leitlinienprogramm Onkologie
Mundhöhlenkarzinom
Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, S3 Leitlinie
Mundhöhlenkarzinom, 2012.

106. Rodgers, L. W., Jr., Stringer, S. P., Mendenhall, W. M., Parsons, J. T., Cassisi, N. J. and Million, R. R., Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth, *Head Neck*, 1993, 15(1):16-19.
107. Cavanaugh, P. J., Ferguson, G. B., Hudson, W. R., Worde, B. T., Raben, M. and Connell, H. C., Radiation therapy in carcinoma of the false cord, *Radiology*, 1969, 93(4):901-904.
108. McGurk, M. and Goodger, N. M., Head and neck cancer and its treatment: historical review, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2000, 38(3):209-220.
109. Budach, W., Hehr, T., Budach, V., Belka, C. and Dietz, K., A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, *BMC Cancer*, 2006, 6:28.
110. Pignon, J. P., le Maitre, A., Maillard, E., Bourhis, J. and Group, M.-N. C., Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients, *Radiother Oncol*, 2009, 92(1):4-14.
111. Dietz, A., Keilholz, U., Werner, J., Hagen, R., Flentje, M. and Iro, H., [Current role for induction chemotherapy in head and neck tumors], *Laryngorhinootologie*, 2008, 87(4):237-243; discussion 244.
112. Dietz, A., Boehm, A., Mozet, C., Wichmann, G. and Giannis, A., Current aspects of targeted therapy in head and neck tumors, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2008, 265 Suppl 1:S3-12.

113. Parsons, J. T., Mendenhall, W. M., Stringer, S. P., Amdur, R. J., Hinerman, R. W., Villaret, D. B., Moore-Higgs, G. J., et al., Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both, *Cancer*, 2002, 94(11):2967-2980.
114. Cosmidis, A., Rame, J. P., Dassonville, O., Temam, S., Massip, F., Poissonnet, G., Poupart, M., et al., T1-T2 NO oropharyngeal cancers treated with surgery alone. A GETTEC study, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2004, 261(5):276-281.
115. Cohan, D. M., Popat, S., Kaplan, S. E., Rigual, N., Loree, T. and Hicks, W. L., Jr., Oropharyngeal cancer: current understanding and management, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 17(2):88-94.
116. Seiwert, T. Y. and Cohen, E. E., State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer, *Br J Cancer*, 2005, 92(8):1341-1348.
117. Swoboda, H., [Surgical treatment options in oropharyngeal cancer], *Wien Med Wochenschr*, 2008, 158(9-10):249-254.
118. Bootz, F., Weber, A., Kleiner, S., Operative Therapie von Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes mit besonderer Berücksichtigung der rekonstruktiven Chirurgie., *Onkologie*, 2001, 513-521.
119. Bailey, J. S., Blanchaert, R. H., Jr. and Ord, R. A., Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy, *J Oral Maxillofac Surg*, 2001, 59(9):1007-1010; discussion 1011.

120. Mercante, G., Ruscito, P., Pellini, R., Cristalli, G. and Spriano, G., Transoral robotic surgery (TORS) for tongue base tumours, *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2013, 33(4):230-235.
121. O'Malley, B. W., Jr., Weinstein, G. S., Snyder, W. and Hockstein, N. G., Transoral robotic surgery (TORS) for base of tongue neoplasms, *Laryngoscope*, 2006, 116(8):1465-1472.
122. Bhayani, M. K., Holsinger, F. C. and Lai, S. Y., A shifting paradigm for patients with head and neck cancer: transoral robotic surgery (TORS), *Oncology (Williston Park)*, 2010, 24(11):1010-1015.
123. Chen, A. Y., A shifting paradigm for patients with head and neck cancer: transoral robotic surgery (TORS), *Oncology (Williston Park)*, 2010, 24(11):1030, 1032.
124. Weinstein, G. S., O'Malley, B. W., Jr., Rinaldo, A., Silver, C. E., Werner, J. A. and Ferlito, A., Understanding contraindications for transoral robotic surgery (TORS) for oropharyngeal cancer, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014.
125. Lorincz, B. B., Busch, C. J., Mockelmann, N. and Knecht, R., Feasibility and safety of transoral robotic surgery (TORS) for early hypopharyngeal cancer: a subset analysis of the Hamburg University TORS-trial, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014.
126. Lorincz, B. B., Laban, S. and Knecht, R., [The development of TORS in Europe], *HNO*, 2013, 61(4):294-299.

127. Shah, J. P., Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract, *Am J Surg*, 1990, 160(4):405-409.
128. Crean, S. J., Hoffman, A., Potts, J. and Fardy, M. J., Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV, *Head Neck*, 2003, 25(9):758-762.
129. Bootz, F., [Quality of tumor surgery in the area of the head-neck and necessary assessment of circumstances], *HNO*, 1997, 45(1):1-6.
130. Bootz, F., *Praktische Therapie von HNO-Krankheiten*, Stuttgart: Schattauer Verlag New York, 2008.
131. D'Cruz, A. K., Vaish, R., Kapre, N., Dandekar, M., Gupta, S., Hawaldar, R., Agarwal, J. P., et al., Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer, *N Engl J Med*, 2015.
132. Robbins, K. T., Clayman, G., Levine, P. A., Medina, J., Sessions, R., Shaha, A., Som, P., et al., Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 128(7):751-758.
133. Cooper DS, D. G., et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer., Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.: *Thyroid*, 2009;.

134. Bernier, J., Dometge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefebvre, J. L., Greiner, R. H., Giralt, J., et al., Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer, *N Engl J Med*, 2004, 350(19):1945-1952.
135. Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., Saxman, S. B., Kish, J. A., et al., Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck, *N Engl J Med*, 2004, 350(19):1937-1944.
136. Jesse, R. H. and Fletcher, G. H., Treatment of the neck in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, *Cancer*, 1977, 39(2 Suppl):868-872.
137. Bachaud, J. M., Cohen-Jonathan, E., Alzieu, C., David, J. M., Serrano, E. and Daly-Schveitzer, N., Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(5):999-1004.
138. Bernier, J., Cooper, J. S., Pajak, T. F., van Glabbeke, M., Bourhis, J., Forastiere, A., Ozsahin, E. M., et al., Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501), *Head Neck*, 2005, 27(10):843-850.
139. Ang, K. K., Trotti, A., Brown, B. W., Garden, A. S., Foote, R. L., Morrison, W. H., Gera, F. B., et al., Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(3):571-578.

140. Bourhis, J., Overgaard, J., Audry, H., Ang, K. K., Saunders, M., Bernier, J., Horiot, J. C., et al., Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis, *Lancet*, 2006, 368(9538):843-854.
141. Bernier, J. and Bentzen, S. M., Radiotherapy for head and neck cancer: latest developments and future perspectives, *Curr Opin Oncol*, 2006, 18(3):240-246.
142. Sanguineti, G., Richetti, A., Bignardi, M., Corvo, R., Gabriele, P., Sormani, M. P. and Antognoni, P., Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(3):762-771.
143. Peters, L. J., O'Sullivan, B., Giralt, J., Fitzgerald, T. J., Trotti, A., Bernier, J., Bourhis, J., et al., Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02, *J Clin Oncol*, 2010, 28(18):2996-3001.
144. Peters, L. J., Changes in radiotherapeutic management of head and neck cancer: a 30-year perspective, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(2 Suppl):S8-11.
145. Robertson, C., Robertson, A. G., Hendry, J. H., Roberts, S. A., Slevin, N. J., Duncan, W. B., MacDougall, R. H., et al., Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40(2):319-329.

146. Bettinger, R., Meyer-Breiting, E. and Klima, A., [Pathohistologic studies of serial sections of squamous cell cancer of the oral cavity and oropharynx following cytostatic induction therapy with bleomycin and cisplatin], *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*, 1988, 67(11):580-585.
147. Bernier, J., Domenge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefebvre, J. L., Greiner, R. H., Giralt, J., et al., Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer, *N Engl J Med*, 2004, 350(19):1945-1952.
148. Furness, S., Glenny, A. M., Worthington, H. V., Pavitt, S., Oliver, R., Clarkson, J. E., Macluskey, M., et al., Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(4):CD006386.
149. Fietkau R, M. R., Iro H, *Adjuvante Behandlung von Tumoren der Kopf-Hals-Region: Onkologe*, 2007.
150. Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D. M., Cohen, R. B., Jones, C. U., et al., Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck, *N Engl J Med*, 2006, 354(6):567-578.
151. Garden, A. S., Morrison, W. H., Wong, P. F., Tung, S. S., Rosenthal, D. I., Dong, L., Mason, B., et al., Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(2):438-444.
152. Mendenhall, W. M., Amdur, R. J. and Palta, J. R., Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls, *J Clin Oncol*, 2006, 24(17):2618-2623.

153. Pacholke, H. D., Amdur, R. J., Morris, C. G., Li, J. G., Dempsey, J. F., Hinerman, R. W. and Mendenhall, W. M., Late xerostomia after intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiotherapy, *Am J Clin Oncol*, 2005, 28(4):351-358.
154. Tribius, S. and Bergelt, C., Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain?, *Cancer Treat Rev*, 2011, 37(7):511-519.
155. Langendijk, J. A., Doornaert, P., Verdonck-de Leeuw, I. M., Leemans, C. R., Aaronson, N. K. and Slotman, B. J., Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy, *J Clin Oncol*, 2008, 26(22):3770-3776.
156. Stoiber, E. M., Schwarz, M., Huber, P. E., Debus, J., Bendl, R. and Giske, K., Comparison of two IGRT correction strategies in postoperative head-and-neck IMRT patients, *Acta Oncol*, 2013, 52(1):183-186.
157. Duvvuri, U. and Myers, J. N., Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx, *Curr Probl Surg*, 2009, 46(2):119-184.
158. Gold, K. A., Lee, H. Y. and Kim, E. S., Targeted therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck, *Cancer*, 2009, 115(5):922-935.
159. Bernier, J., Drug Insight: cetuximab in the treatment of recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck, *Nat Clin Pract Oncol*, 2008, 5(12):705-713.

160. Huang, S., Armstrong, E. A., Benavente, S., Chinnaiyan, P. and Harari, P. M., Dual-agent molecular targeting of the epidermal growth factor receptor (EGFR): combining anti-EGFR antibody with tyrosine kinase inhibitor, *Cancer Res*, 2004, 64(15):5355-5362.
161. Cohen, E. E., Davis, D. W., Karrison, T. G., Seiwert, T. Y., Wong, S. J., Nattam, S., Kozloff, M. F., et al., Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study, *Lancet Oncol*, 2009, 10(3):247-257.
162. Le Tourneau, C. and Siu, L. L., Molecular-targeted therapies in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck, *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(3):256-263.
163. Thomas, S. M., Ogagan, M. J., Freilino, M. L., Strychor, S., Walsh, D. R., Gooding, W. E., Grandis, J. R., et al., Antitumor mechanisms of systemically administered epidermal growth factor receptor antisense oligonucleotides in combination with docetaxel in squamous cell carcinoma of the head and neck, *Mol Pharmacol*, 2008, 73(3):627-638.
164. Lai, S. Y., Koppikar, P., Thomas, S. M., Childs, E. E., Egloff, A. M., Seethala, R. R., Branstetter, B. F., et al., Intratumoral epidermal growth factor receptor antisense DNA therapy in head and neck cancer: first human application and potential antitumor mechanisms, *J Clin Oncol*, 2009, 27(8):1235-1242.
165. Altmann, U., Katz, F. R. and Dudeck, J., A reference model for clinical tumour documentation, *Stud Health Technol Inform*, 2006, 124:139-144.

166. Hohlfeld S, K. F.-H., Tumorzentrum am Universitätsklinikum Leipzig, 2001.

167. Lautenschläger K, B. A., Dietz A, Entwicklung von Prävalenz, Ursachen und Therapiemodalitäten von Oropharynxkarzinomen am Beispiel der Leipziger HNO-Universitätsklinik im Zeitraum von 1993 bis 2009, Laryngoscope, 2013.

168. Lang, S., Wollenberg, B., Dellian, M., Steuer-Vogt, M. K., Schwenzer, K., Sautier, W., Chucholowski, M., et al., [Clinical and epidemiological data of patients with malignomas of the head and neck], Laryngorhinootologie, 2002, 81(7):499-508.

169. Marur, S. and Forastiere, A. A., Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment, Mayo Clin Proc, 2008, 83(4):489-501.

170. Kim, T. W., Youm, H. Y., Byun, H., Son, Y. I. and Baek, C. H., Treatment Outcomes and Quality of Life in Oropharyngeal Cancer after Surgery-based versus Radiation-based Treatment, Clin Exp Otorhinolaryngol, 2010, 3(3):153-160.

171. Roosli, C., Tschudi, D. C., Studer, G., Braun, J. and Stoeckli, S. J., Outcome of patients after treatment for a squamous cell carcinoma of the oropharynx, Laryngoscope, 2009, 119(3):534-540.

172. Schlesinger-Raab A, L. S., Steuer-Vogt MK, Hölzel D, Zur Epidemiologie der Kopf-Hals-Malignome., München: Tumorzentrum München und Zuckerschwedt Verlag München, 2003.

173. Traxdorf, The value of ultrasound in head and neck cancer follow-up, 83rd Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, Mainz: German Medical Science GMS Publishing House, 2012.
174. Guardiola, E., Pivot, X., Dassonville, O., Poissonnet, G., Marcy, P. Y., Otto, J., Poudenx, M., et al., Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan?, *Cancer*, 2004, 101(9):2028-2033.
175. Munscher, A., Sehner, S., Taleh, J., Tribius, S., Mockelmann, N., Bottcher, A., Gulati, A., et al., Role of panendoscopy in identifying and managing risk of head and neck squamous cell carcinoma in routine follow-up: a retrospective clinical evaluation, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014.
176. Chia, S. H., Gross, N. D. and Richmon, J. D., Surgeon experience and complications with Transoral Robotic Surgery (TORS), *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149(6):885-892.
177. Hutcheson, K. A., Holsinger, F. C., Kupferman, M. E. and Lewin, J. S., Functional outcomes after TORS for oropharyngeal cancer: a systematic review, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(2):463-471.
178. White, H., Ford, S., Bush, B., Holsinger, F. C., Moore, E., Ghanem, T., Carroll, W., et al., Salvage surgery for recurrent cancers of the oropharynx: comparing TORS with standard open surgical approaches, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 139(8):773-778.
179. Fernandez-Fernandez, M. M., Montes-Jovellar, L., Parente Arias, P. L. and Ortega Del Alamo, P., TransOral endoscopic UltraSonic Surgery

- (TOUSS): a preliminary report of a novel robotless alternative to TORS, Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014.
180. Shah, J. P. and Andersen, P. E., The impact of patterns of nodal metastasis on modifications of neck dissection, Ann Surg Oncol, 1994, 1(6):521-532.
181. Candela, F. C., Kothari, K. and Shah, J. P., Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx, Head Neck, 1990, 12(3):197-203.
182. Stoeckli, S. J., Alkureishi, L. W. and Ross, G. L., Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma, Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009, 266(6):787-793.
183. Goerkem, M., Braun, J. and Stoeckli, S. J., Evaluation of clinical and histomorphological parameters as potential predictors of occult metastases in sentinel lymph nodes of early squamous cell carcinoma of the oral cavity, Ann Surg Oncol, 2010, 17(2):527-535.
184. Alkureishi, L. W., Burak, Z., Alvarez, J. A., Ballinger, J., Bilde, A., Britten, A. J., Calabrese, L., et al., Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma, Ann Surg Oncol, 2009, 16(11):3190-3210.
185. Forastiere, A. A. and Trotti, A., Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer, J Natl Cancer Inst, 1999, 91(24):2065-2066.

186. Caudell, J. J., Schaner, P. E., Meredith, R. F., Locher, J. L., Nabell, L. M., Carroll, W. R., Magnuson, J. S., et al., Factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(2):410-415.
187. Trotti, A., Pajak, T. F., Gwede, C. K., Paulus, R., Cooper, J., Forastiere, A., Ridge, J. A., et al., TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group, *Lancet Oncol*, 2007, 8(7):613-624.
188. Sinha, P., Lewis, J. S., Jr., Piccirillo, J. F., Kallogjeri, D. and Haughey, B. H., Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma, *Cancer*, 2012, 118(14):3519-3530.
189. Specenier, P. M. and Vermorken, J. B., Neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: should it be revisited?, *Cancer Lett*, 2007, 256(2):166-177.
190. Quon, H., O'Malley, B. W., Jr. and Weinstein, G. S., Postoperative adjuvant therapy after transoral robotic resection for oropharyngeal carcinomas: rationale and current treatment approach, *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2011, 73(3):121-130.
191. Stephen, J. K. and Worsham, M. J., Human papilloma virus (HPV) modulation of the HNSCC epigenome, *Methods Mol Biol*, 2015, 1238:369-379.
192. Gillison, M. L., Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity, *Semin Oncol*, 2004, 31(6):744-754.

193. Scharrer U, B. A., Mozet C, et al., Method-related bias in prevalence of oncogenic human papillomavirus (HPV) subtypes in head and neck squamous cell carcinoma, Mainz: 83. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, 2012.

ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Ausland in gleicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

LEBENS LAUF

Laura-Marie Katharina Gaertner
Geboren am 02. März 1984 in München
Deutsche Staatsbürgerschaft
Ledig, keine Kinder

11/11 - aktuell	Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie am Städtischen Klinikum München Schwabing
07/10 - 10/11	HNO-Klinik Bogenhausen Dr. Gaertner Stellvertretende Geschäftsführung und assistenzärztliche Tätigkeiten

Hochschulstudium

07/10 10/08 - 07/10	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
05/05 10/03 - 09/08	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig

Schulbildung

06/03	Gymnasium Icking Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
09/02 - 06/03	IUS – Institut für Unterricht und Schule
09/90 - 07/02	Rudolf-Steiner-Schule München Daglfing

München, den 24.08.2015

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Herrn Prof. Dr. Andreas Dietz danke ich für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Herrn Dr. Andreas Boehm danke ich für die anspruchsvolle und interessante Promotions-Thematik und seine Hilfsbereitschaft.

Frau Marina Sachse danke ich sehr für die hilfreiche Organisation und Bereitstellung der Patientenakten.

Insbesondere möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Wagner für die finale Betreuung danken, welche die Fertigstellung der Arbeit ermöglicht hat.

Auf diesem offiziellen Weg möchte ich auch meinen Eltern, denen diese Doktorarbeit gewidmet ist, danken. Sie haben mir die Universitätsausbildung ermöglicht, mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden und mich nicht zuletzt fortlaufend ermuntert, diese Doktorarbeit fertig zu stellen.